EDIȚIE SPECIALĂ

BULETINUL

REGULILE PENTRU BUNA PRACTICĂ ÎN STUDIUL CLINIC
(ICH Guideline For Good Clinical Practice)
SUPRAVEGHEREA ŞI FARMACOVIGILENȚA MEDICAMENTELOR ÎN REPUBLICA MOLDOVA

INSTITUTULUI NAȚIONAL DE FARMACIE

APROB:
Directorul INF
Profesor universitar
B. PARII

Cuprinsul ediției :

1. Acte legislative şi normative 2

1.1 Ordinul MSRM Nr.10 din 14.01.2002 "Cu privire la desfăşurarea studiului clinic al medicamentelor în Republica Moldova" 2
1.1.1 Regulile pentru Buna Practică în studiul clinic (anexa Nr.1) 4
1.1.2 Lista bazelor clinice ale Comisiei Medicamentului (anexa Nr.2) 170
1.1.3 Regulamentul bazei clinice a Comisiei Medicamentului (anexa Nr.3) 171
1.1.4 Protocolul studiului clinic (fişa-individuală) (anexa Nr.4) 174

1.2 Ordinul MSRM Nr.75 din 17.03.1999 "Cu privire la supravegherea şi farmacovigilența medicamentelor în Republica Moldova" 192
1.2.1 Fişa-comunicare despre reacțiile adverse ale medicamentelor (anexa Nr.1) 194

2. Adresarea Centrului evaluare clinică şi farmacovigilență a INF către lucrătorii medicali 196

© Institutul Național de Farmacie
Editura "Universul", str. Vlaicu Pârcălab, 45

Comanda Nr. 939

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

ORDIN

Nr. **10** din **14.01.2002**

Cu privire la desfăşurarea studiului clinic al medicamentelor în Republica Moldova

În conformitate cu Legea "Ocrotirea Sănătății" nr.411-XIII din 28.03.95, Legea "Cu privire la medicamente" nr. 1409-XIII din 17.12.1997 şi în scopul respectării calității şi eticii studiilor clinice:

I. A P R O B:

1.1. Regulile pentru Buna Practică în studiul clinic (anexa nr.1)
1.2. Lista bazelor clinice a Comisiei Medicamentului (anexa nr.2)
1.3. Regulamentul bazei clinice a Comisiei Medicamentului (anexa nr.3)
1.4. Protocolul studiului clinic (fişa-individuală) (anexa nr.4)

II. O R D O N:

2.1. Directorilor instituțiilor de cercetări ştiințifice, conducătorilor instituțiilor medicale republicane, directorilor direcțiilor sănătății județene, departamentului sănătate a primăriei mun. Chişinău şi Găgăuzia:
2.1.1. să organizeze Comisiile Instituționale de Etică în instituțiile sanitare respective (bazele clinice);
2.1.2. să organizeze efectuarea studiului clinic al medicamentelor noi indigene şi de import în instituțiile medicale (bazele clinice), conform cerințelor Regulilor de Bună Practică în studiul clinic;
2.1.3. să desemneze investigatorii (responsabilii) în monitoringul studiului clinic şi colaboratorii implicați în acest proces;
2.1.4. să interzică desfăşurarea şi confirmarea rezultatelor studiilor clinice efectuate fără aprobarea Comisiilor Naționale şi Instituționale de Etică şi Comisiei Medicamentului;

2.2. Institutului Național de Farmacie (director, profesor universitar Dl. B.Parii) şi specialistul principal al Ministerului Sănătății în farmacologie şi farmacologie clinică, (profesor universitar Dl. V. Ghicavîi):

2.2.1. să asigure prin intermediul Centrului Evaluări clinice şi farmacovigilență prevederile şi hotărârile respective, coordonarea activității părților implicate în studiul clinic;

2.2.2. să asigure bazele clinice ale Comisiei Medicamentului cu formularele şi materialele necesare pentru desfăşurarea studiului clinic;

2.2.3. să organizeze instruirea şi perfecționarea specialiştilor implicați în studiul clinic al medicamentelor, conform regulilor de Bună practică în studiul clinic;

2.2.4. să efectueze controlul permanent şi calitatea desfăşurării studiului clinic, conform Regulilor de Bună Practică şi tipurilor de studiu clinic.

2.2.5. să organizeze editarea Regulilor de Bună Practică în studiul clinic.

3. Să fie numit preşedinte a Comisiei Naționale de Etică pentru studiul clinic al medicamentelor Dl. V. Ghicavîi - şeful catedrei farmacologie şi farmacologie clinică a USMF "Nicolae Testemițanu", profesor universitar;

3.1. preşedintele Comisiei Naționale de Etică pentru studiul clinic al medicamentelor (Dl. V.Ghicavîi) să desemneze membrii Comisiei Naționale de Etică in termen de 30 zile

4. Controlul executării prezentului ordin i se atribuie prim-viceministrului, D-lui Gh. Țurcanu.

Ministru Sănătății Andrei Gherman

Anexa nr.1
la Ordinul MSRM
Nr.10 din 14.01.2002

REGULILE PENTRU BUNA PRACTICĂ ÎN STUDIUL CLINIC

ICH Guideline For Good Clinical Practice

Norme de aplicare a regulilor pentru buna practică în studiul clinic al medicamentelor în Republica Moldova

CUPRINS

la anexa Nr.1 a Ordinului MSRM Nr.10 din 14.01.2002 :

PARTEA I

Introducere 9

1. **GLOSAR** 11

2. **PRINCIPIILE PRIVIND REGULILE PENTRU BUNA PRACTICĂ ÎN STUDIUL CLINIC** 26

3. **COMISIA DE ETICĂ (CE)** 28
3.1 Responsabilităţi 28
3.2 Structura, funcţii şi mod de lucru 31
3.3 Proceduri 32
3.4 Înregistrări 34

4. **INVESTIGATORUL** 34
4.1 Calificările şi convenţiile investigatorului 34
4.2 Resursele adecvate 35
4.3 Supravegherea medicală ai subiecţilor studiului 36
4.4 Comunicarea cu CE 37
4.5 Respectarea protocolului 37
4.6 Produsul investigat 39
4.7 Procedurile de randomizare şi de dezvăluire a codului 40
4.8 Consimţământul subiectului studiului obţinut după informarea acestuia 40
4.9 Înregistrarea şi raportarea 48
4.10 Rapoartele de desfăşurare 49
4.11 Raportare privind siguranţa 50
4.12 Oprirea prematură a studiului sau suspendarea studiului 51
4.13 Raportul final al Investigatorului 52

5. **SPONSORUL** 52
5.1 Asigurarea calităţii şi controlul calităţii .. 52
5.2 Organizaţia de cercetare prin contract (OCC) 53
5.3 Expertiza medicală 53
5.4 Proiectarea studiului 54
5.5 Managementul (organizarea) studiului, manevrarea datelor şi păstrarea înregistrărilor 54
5.6 Selecţia investigatorului 57
5.7 Repartizarea sarcinilor şi funcţiilor 58
5.8 Compensarea subiecţilor şi a investigatorilor 58
5.9 Aspectele financiare 59
5.10 Înştiinţarea /solicitarea adresată autorităţilor legale 59
5.11 Confirmarea verificării de către CE 59
5.12 Informaţii privind produsul investigat 60
5.13 Fabricarea, ambalarea, etichetarea şi codificarea produsului investigat 61
5.14 Aprovizionarea cu produsul investigat şi manevrarea acestuia 62
5.15 Accesul la înregistrări 64
5.16 Informaţii privind siguranţa administrării produsului 64
5.17 Raportarea reacţiilor adverse 65
5.18 Monitorizarea 65
5.19 Auditul 71
5.20 Abaterea de la complianţă 73
5.21 Terminarea prematură a studiului sau suspendarea acestuia 74
5.22 Rapoartele studiului clinic 74
5.23 Studii multicentrice 74

6. **PROTOCOLUL STUDIULUI CLINIC ŞI AMENDAMENTELE LA PROTOCOL** 75
6.1 Informaţii generale 76
6.2 Informaţii de fond 77
6.3 Obiectivele şi scopul studiului 78
6.4 Proiectul studiului (Planul) 78
6.5 Selecţia şi retragerea subiecţilor 79
6.6 Tratamentul care se administrează subiecţilor 80
6.7 Evaluarea eficacităţii 81
6.8 Evaluarea siguranţei 81
6.9 Statistica 81
6.10 Accesul direct la datele sursă/Documente 82
6.11 Controlul calităţii şi asigurarea calităţii .. 83
6.12 Etica 83
6.13 Manevrarea datelor şi păstrarea înregistrărilor 83
6.14 Finanţarea studiului şi asigurarea 83
6.15 Politica privind publicarea 83

7. **BROŞURA INVESTIGATORULUI** ... 83
7.1 Introducere 83
7.2 Consideraţii generale 86
7.3 Conţinutul Broşurii Investigatorului 86
7.4 Anexa 1 94
7.5 Anexa 2 95

8. **DOCUMENTELE ESENŢIALE PENTRU DESFĂŞURAREA UNUI STUDIU CLINIC** 96
8.1 Introducere 96
8.2 Înainte de faza clinică a studiului 98
8.3 În cursul desfăşurării studiului clinic 106
8.4 După terminarea sau îndeplinirea studiului 114

PARTEA a II-a
NORME DE APLICARE A REGULILOR PENTRU BUNA PRACTICĂ ÎN STUDIUL CLINIC AL MEDICAMENTELOR

CAPITOLUL I - Consideraţii generale privind studiul clinic al medicamentelor 117
1. Domeniul de aplicare 117
2. Definirea studiului clinic al medicamentelor 117
3. Tipuri de studiu clinic 117
4. Protocolul pentru studiul clinic 119

5. Respectarea normelor de etică în studiul clinic 119
6. Subiectul studiului clinic 120
7. Consimțământul informat 121
8. Protecția subiectului studiului clinic 122
9. Sponsorul 123
10. Monitorul 124
11. Investigatorul 125
12. Produsul investigat 126
13. Raportarea evenimentelor adverse 128
14. Aspecte economice în studiul clinic 130
15. Arhivarea documentelor studiului clinic 130
16. Publicarea informațiilor privind studiul clinic 131

CAPITOLUL II - Comisia de Etică pentru Studiul Clinic al Medicamentelor 132
17. Date generale 132
18. Acreditarea Comisiei de Etică pentru Studiul Clinic 132
19. Condiții minime care trebuie îndeplinite de structura unei Comisii de Etică 133
20. Rolul Comisiei de Etică în organizarea şi desfăşurarea studiilor clinice 134
21. Norme generale de funcționare a Comisiei de Etică pentru studiul clinic ... 134

CAPITOLUL III – Condiții administrative privind organizarea studiului clinic 138
22. Aprobarea desfăşurării studiului clinic ... 138
23. Aprobarea prelungirii duratei studiului clinic 139
24. Solicitarea de date suplimentare despre studiul clinic 139
25. Decizia Institutului Național de Farmacie de a nu aproba desfăşurarea studiul clinic propus 139
26. Modificarea protocolului pentru studiul clinic aprobat 139
27. Suspendarea aprobării privind desfăşurarea unui studiu clinic 140
28. Terminarea studiului clinic 140
29. Importul produselor destinate studiului clinic 141
30. Analiza probelor biologice efectuată de laboratoare din străinătate 141
31. Autorizarea instituțiilor în care se pot desfăşura studiile clinice 141
32. Tarife 141

CAPITOLUL IV - Respectarea Regulilor pentru Buna Practică în Studiul Clinic al Medicamentelor şi inspecția pentru Buna Practică în Studiul Clinic al medicamentelor ... 142
33. Obligativitatea respectării normelor de bună practică în studiul clinic 142
34. Procedee standard de lucru 142
35. Inspecția efectuată de autoritățile competente 143
36. Procedura de inspecție 143

ANEXE
I. Formulare utilizate în procedura de autorizare sau înştiințare a unui studiu clinic (anexe nr.1-12) 144-159
II. Liste conținînd documentele necesare pentru obținerea autorizării desfăşurării unui studiu clinic pentru medicamente (anexe nr.13-14) 160-162
III. Lista documentelor care trebuie arhivate (anexe 15,17) 164-167, 169
IV. Structura recomandata a Comisiei Naționale de Etică (anexa 16) 168

TABLE OF CONTENTS :

PART I

INTRODUCTION 9

1. GLOSSARY 11

2. THE PRINCIPLES OF ICH GCP 26

3. INSTITUTIONAL REVIEW BOARD/INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE (IRB/IEC) 28

3.1 Responsibilities 28
3.2 Composition, Functions and Operations 31
3.3 Procedures 32
3.4 Records 34

4. INVESTIGATOR 34

4.1 Investigator's Qualifications and Agreements 34
4.2 Adequate Resources 35
4.3 Medical Care of Trial Subjects 36
4.4 Communication with IRB/IEC 37
4.5 Compliance with Protocol 37
4.6 Investigational Product(s)..... 39
4.7 Randomization Procedures and Unblinding 40
4.8 Informed Consent of Trial Subjects 40
4.9 Records and Reports 48
4.10 Progress Reports 49
4.11 Safety Reporting 50
4.12 Premature Termination or Suspension of a Trial 51
4.13 Final Report(s)by Investigator 52

5. SPONSOR 52

5.1 Quality Assurance and Quality Control 52
5.2 Contract Research Organization (CRO) 53
5.3 Medical Expertise 53
5.4 Trial Design 54
5.5 Trial Management, Data Handling, and Record Keeping 54
5.6 Investigator Selection 57
5.7 Allocation of Duties and Functions 58
5.8 Compensation to Subjects and Investigators 58
5.9 Financing 59
5.10 Notification/Submission to Regulatory Authority(ies) 59
5.11 Confirmation of Review by IRB/IEC 59
5.12 Information on Investigational Product(s) 60
5.13 Manufacturing, Packaging, Labelling, and Coding Investiga tional Product(s) 61
5.14 Supplying and Handling Investigational Product(s) 62
5.15 Record Access 64
5.16 Safety Information 64
5.17 Adverse Drug Reaction Reporting 65
5.18 Monitoring 65
5.18.1 Purpose 65
5.18.2 Selection and Qualifications of Monitors 66
5.18.3 Extent and Nature of Monitoring 66
5.18.4 Monitor's Responsibilities 67
5.18.5 Monitoring Procedures 71
5.18.6 Monitoring Report 71
5.19 Audit 71
5.19.1 Purpose 72
5.19.2 Selection and Qualification of Auditors ... 72
5.19.3 Auditing Procedures 72
5.20 Noncompliance 73
5.21 Premature Termination or Suspension of a Trial 74
5.22 Clinical Trial/Study Reports 74
5.23 Multicentre Trials 74

6. CLINICAL TRIAL PROTOCOL AND PROTOCOL AMENDMENT(S) 75

6.1 General Information 76
6.2 Background Information 77
6.3 Trial Objectives and Purpose 78
6.4 Trial Design 78
6.5 Selection and Withdrawal of Subjects 79
6.6 Treatment of Subjects..... 80
6.7 Assessment of Efficacy 81
6.8 Assessment of Safety 81
6.9 Statistics 81
6.10 Direct Access to Source Data/Documents .. 82
6.11 Quality Control and Quality Assurance 83
6.12 Ethics 83
6.13 Data Handling and Record Keeping 83
6.14 Financing and Insurance 83
6.15 Publication Policy 83

7. INVESTIGATOR'S BROCHURE 83

7.1 Introduction 83
7.2 General Considerations 86
7.2.1 Title Page 86
7.2.2 Confidentiality Statement 86
7.3 Contents of the Investigator's Brochure 86
7.3.1 Table of Contents 86
7.3.2 Summary 86
7.3.3 Introduction 87
7.3.4 Physical, Chemical, and Pharmaceutical Properties and Formulations 87
7.3.5 Nonclinical Studies 88
7.3.6 Effects in Humans 90
7.3.7 Summary of Data and Guidance for the Investigator 93
7.4 APPENDIX 1 94
7.5 APPENDIX 2 95

8.	**ESSENTIAL DOCUMENTS FOR THE CONDUCT OF A CLINICAL TRIAL**	96
8.1	Introduction	96
8.2	Before the Clinical Phase of the Study Commences	98
8.3	During the Clinical Conduct of the Trial ...	106
8.4	After Completion or Termination of the Trial	114

PARTEA I
REGULILE PENTRU BUNA PRACTICĂ ÎN STUDIUL CLINIC

INTRODUCTION

Good Clinical Practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard for designing, conducting, recording and reporting trials that involve the participation of human subjects. This standard has its origin in the Declaration of Helsinki. Compliance with this standard provides public assurance that the rights, safety and well-being of trial subjects are protected, consistent with the principles that have their origin in Declaration of Helsinki, and that the clinical trial data are credible.

The objective of this ICH GCP Guideline is to provide a unified standard for the European Union (EU), Japan, and the United States to facilitate the mutual acceptance of clinical data by the regulatory authorities in these jurisdictions.

INTRODUCERE

"Regulile pentru Buna practică în Studiul Clinic" (Good Clinical Practice – GCP) reprezintă un standard ştiinţific internaţional pentru calitatea şi etica studiilor clinice, destinat proiectării, înregistrării şi raportării studiilor clinice în care sunt implicaţi subiecţi umani. Acest standard îşi are originea din Declaraţia de la Helsinki. Respectarea acestui standard garantează public că drepturile, siguranţa şi starea de bine a subiecţilor studiului sunt protejate conform principiilor care au la bază "Declaraţia pentru drepturile omului" de la Helsinki – modificată, iar datele studiului clinic sunt credibile.

Prezentele "Reguli pentru Buna Practică în Studiul Clinic" sunt redactate în conformitate cu "Regulile pentru Buna Practică în Studiul Clinic" recomandate pentru adoptare autorităţilor competente din UE, SUA şi Japonia, de către Comitetul de Conducere al Conferinţei Internaţionale pentru Armonizare, şi cu Regulile pentru Buna Practică în Studiul Clinic adoptate de Uniunea Europeană ca anexă la directiva EU 75/318 şi au drept scop de a facilita admisibilitatea reciprocă a datelor clinice pentru autorităţile competente legislativ.

The guideline was developed with consideration of the current good clinical practices of the European Union, Japan, and the United States, as well as those of Australia, Canada, the Nordic countries, and the World Health Organization (WHO).

Acest ghid este elaborat conform cerințelor GCP, care funcționează în prezent în Uniunea Europeană, Japonia, Statele Unite ale Americii, Australia, Canada, Țările Nordice, şi celor elaborate de OMS.

This guideline should be followed when generating clinical trial data that are intended to be submitted to regulatory authorities.

Acest ghid trebuie respectat în toate studiile clinice ale căror rezultate urmează să fie supuse aprobării autorităților competente legislativ.

The principles established in this guideline may also be applied to other clinical investigations that may have an impact on the safety and well-being of human subjects.

Principiile cuprinse în Regulile pentru Buna Practică în Studiul Clinic pot fi aplicate şi în alte investigații clinice care ar putea avea impact asupra sănătății şi stării de bine a populației.

1. GLOSSARY

1.1 Adverse Drug Reaction (ADR)

In the pre-approval clinical experience with a new medicinal product or its new uzages, particularly as the therapeutic dose(e) may not be established: all noxious and unintended responses to a medicinal product related to any dose should be considered adverse drug reactions. The phrase responses to a medicinal product means that a casual relationship between a medicinal product and an adverse event is at least a reasonable possibility, i.e. the relationship cannot be ruled out.

Regarding marketed medicinal product: a response to a drug which is noxious and unintended and which occurs at doses normaly used in man for prophylaxis, diagnosis, or therapy of diseases or for modification of pphysiological function (see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definition and Standards for Expedited Reporting).

1.2 Adverse Event (AE)

Any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a pharmaceutical product and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment. An adverse event (AE) can therefore be any unfavourable and unintended sigh (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporaly associated with the use of a

1. GLOSAR

1.1 Reacția adversă la medicament (RA)

În perioada anterioară aprobării unui studiu clinic pentru un produs medicamentos nou, sau pentru o nouă utilizare a acestuia, în special ca doză terapeutică, nu pot fi stabilite toate efectele dăunătoare şi reacțiile nedorite cauzate de produsul studiat la diferite doze. Orice manifestări de acest fel trebuie considerate reacții adverse la medicament. Răspunsurile manifestate la administrarea produsului medicamentos semnifică, în cele din urmă, posibilitatea unei relații de cauzalitate între produsul medicamentos şi evenimentul advers, sau că relația respectivă nu poate fi exclusă.
În cazul produselor medicamentoase care sunt autorizate de punere pe piață, RA este reacția dăunătoare sau neinteționată care apare la om după administrarea unui medicament în doze terapeutice în scop profilactic, de diagnostic sau terapeutic sau pentru modificarea funcțiilor fiziologice.

1.2 Evenimentul advers

Orice incident medical neaşteptat suferit de un bolnav sau subiect al unei investigații clinice, căruia i se administrează un produs farmaceutic şi care nu trebuie să aibă obligator relație de cauzalitate cu acel tratament.
Un eveniment advers (EA) poate fi deci orice semn nefavorabil sau nedorit (inclusiv rezultate anormale ale analizelor de laborator), simptom sau

medicinal (investigation) product (see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definition and Standards for Expedited Reporting).

afecțiuni asociate temporar (apărute concomitent) cu folosirea produsului medicamentos (investigat) (vezi ICH Ghid pentru managementul datelor de siguranță clinică: Definiții şi standarde pentru raportul trimis).

1.3 Amendment (to the protocol)

A written description of a change (s) to or formal clarification of a protocol

1.3 Amendamentul la protocol

O descriere în scris a modificării(lor) protocolului sau o explicare formală a acestuia.

1.4 Applicable Regulatory Requirement(s)

Any law(s) and regulation(s) addressing the conduct of clinical trials of investigational products.

1.4 Reglementările legale în vigoare

Orice lege şi regulament care se referă la desfăşurarea studiilor clinice pentru investigarea unui produs.

1.5 Approval (in relation to Institutional Review Board)

The affirmative decision of the IRB that the clinical trial has been reviewed and may be conducted at the institution sitewithin the constraints set forth by the IRB, the institution, Good Clinical Practice (GCP), and the applicable regulatory reguirements.

1.5 Aprobarea (referitor la Comisia de Etică)

Decizia afirmativă care confirmă că s-au analizat documentele necesare şi studiul clinic poate fi desfăşurat în instituția propusă deoarece există condiții corespunzătoare, se respectă regulile de bună practică în studiul clinic şi reglementările în vigoare.

1.6 Audit

A systematic and independent examination of trial related activities and documents to whether the evaluated trial related activities were conducted, and the data were recorded, analyzed and accurately reported according to the protocol, sponsor`s standard operating procedures (SOPs), Good Clinical Practice (GCP), and the applicable regulatory requirement(s).

1.6 Auditul

Un control independent şi sistematic al activităților întreprinse pentru studiul clinic şi al documentelor acestuia făcut pentru a se aprecia modul în care s-au desfăşurat aceste activități, s-au înregistrat şi analizat datele, precum şi exactitatea cu care s-au raportat în conformitate cu protocolul, procedura standard de lucru a sponsorului, Regulile pentru Buna Practică în Studiul Clinic şi reglementările legale în vigoare.

1.7 Audit Certificate
A declaration of confirmation by the audit has taken place.

1.8 Audit Report
A written evaluation by the sponsor`s auditor of the results of the audit.

1.9 Audit Trail
Documentation that allows reconstruction of the course of events.

1.10 Blinding/Masking
A procedure in which one or more parties to the trial are kept unaware of the treatment assignment(s). Single-blinding usually refers to the subject(s) being unaware, and doubleblinding usually refers to the subject(s), investigator(s), monitor, and, in some cases, data analyst(s) being unaware of the treatment assignment(s).

1.11 Case Report Form (CRF)

A printed, optical, or electronic document designed to record all of the protocol required information that is to be reported to the sponsor on each trial subject.

1.12 Clinical Trial/Study
Any investigation in human subjects intended or to discover verify the clinical, pharmacological and/or other

1.7 Certificatul de audit
Declarația prin care persoana care efectuează auditul confirmă că a efectuat auditul (constatarea).

1.8 Raportul privind auditul
Raportul scris conținînd rezultatele auditului(controlului) elaborat de persoana care efectuează auditul.

1.9Auditul de ansamblu (al studiului)
Documentația care permite reconstituirea evoluției evenimentelor controlate.

1.10 Procedeul "orb"/mascat
Procedeul prin care una sau mai multe părți implicate în studiul clinic nu este(sunt) informată(e) despre repartizarea tratamentului.
Procedeul "simplu orb" constă, în general, în neinformarea exactă a subiecților despre produsul care li se administrează, iar în procedeul "dublu orb" informațiile privind repartizarea tratamentului sunt omise intenționat din cele predate subiecților studiului, investigatorilor, monitorilor şi, în unele cazuri, analiştilor.

1.11 Formulare de raportare a cazului
Un document tipărit, optic sau electronic destinat înregistrării tuturor informațiilor impuse prin protocol despre fiecare subiect, document care trebuie să fie trimis sponsorului.

1.12 Studiul clinic
Orice investigație făcută asupra unui subiect uman cu intenția de a descoperi sau verifica efectele farmacologice

pharmacodynamic effects of an investigational product(s), and/or to identify any adverse reactions to an investigational product(s), and/or to study absorption, distribution, metabolism, and excretion of an investigational product(s), with the object of ascertainning its safety and/or efficacy. The terms clinical trial and clinical study are synonymous.

şi/sau farmacodinamice ale unui produs de investigat şi/sau de a constata reacţiile adverse ale unui astfel de produs şi/sau de studia absorbţia, distribuţia, metabolismul şi excreţia produsului investigat cu scopul constatării siguranţei şi/sau eficacităţii acestuia.
Termenul de trial clinic este sinonim cu studiul clinic.

1.13 Clinical Trial/ Study Report

A written dsecription of a trial/study of any therapeutic, prophylactic, or diagnostic agent conducted in human subjects, in which the clinical and statistical description, presentations, and anlyses are fully integrated into a single report (see ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports).

1.13 Raportul studiului clinic

O descriere în scris a studiului clinic, efectuat asupra subiecţilor umani, prin administrarea unui produs în scop terapeutic, profilactic sau diagnostic, în care descrierea, prezentarea şi analiza clinică şi statică sunt integrate într-un singur document (a se vedea documentul Structura raportului studiului clinic).

1.14 Comparator(Product)

An investigational or marketed product (i.e., active control), or placebo, used as a reference in a clinical trial.

1.14 Produsul de referinţă

Un produs în curs de investigare sau deja întrodus în terapeutică (ex. control activ) sau placebo cu care se face comparaţie, folosit ca referinţă în studiul clinic.

1.15 Compliance (in relation to trials)

Adherence to all trial- related requirements, Good Clinical Practice (GCP) requirements, and applicable regulatory requirements.

1.15 Complianţa (privind studiul clinic)

Respectarea tuturor reglementărilor referitoare la studiul clinic, la Regulile pentru Buna Practică în Studiul Clinic şi a reglementărilor legale în vigoare.

1.16 Confidentiality

Prevention of disclosure, to other than authorized individuals, of a sponsor`s proprietary information or of a subject`s identity.

1.16 Confidenţialitatea

Prevenirea dezvăluirii către persoane neautorizate a informaţiilor care sunt proprietatea sponsorului sau a celor referitoare la identitatea subiectului.

1.17 Contract
A written, dated, and signed agreement between two or more involved parties that sets out any arrangements on delegation and distribution of tasks and obligations and, if appropriate, on financial matters. The protocol may serve as the basis of a contract.

1.17 Contractul
O înțelegere scrisă, datată şi semnată între doua sau mai multe părți care precizează fiecare mod de rezolvare a unor situații de catre anumite persoane, precum şi distribuirea sarcinilor şi obligațiilor incluzînd domeniul financiar atunci când este cazul. Protocolul poate fi folosit ca bază pentru un contract.

1.18 Coordinating Committee
A committee that a sponsor may organize to coordinate the conduct of a multicentre trial.

1.18 Comitetul de Coordonare
Un comitet pe care un sponsor îl poate organiza pentru coordonarea unui studiu multicentric.

1.19 Coordinating Investigator
An investigator assigned the responsibility for the coordination of investigators at different centres participating in a multicentre trial.

1.19 Investigatorul coordonator
Un investigator investit cu responsabilitatea coordonării investigatorilor care participă la un studiu multicentric.

1.20 Contract Research Organization (CRO)
A person or an organization (commercial, academic, or other) contracted by the sponsor to perform one or more of a sponsor`s trial-related duties and functions.

1.20 Organizația de cercetare prin contract
O persoană sau o organizație (comercială, academică sau alt tip) angajată prin contarct de către sponsor să efectueze în locul sponsorului una sau mai multe din îndatoririle sau funcțiile acestuia.

1.21 Direct Access
Permission to examine, analyze, verify, and reproduce any records that are important to evaluation of the clinical trial. Any party (e.g.,domestic and foreign regulatory authorities, sponsor`s monitors and auditors) with direct access should take all reasonable precautions with the constraints of the applicable requirement(s) to maintain the confidentiality of subject`s identities and sponsor`s proprietary information.

1.21 Accesul direct
Dreptul de a analiza, verifica şi reproduce orice înregistrare şi raport important pentru evaluarea studiului clinic.
Fiecare parte (ex. autorități legale din țară sau străinătate, monitorul sponsorului sau persoanele care efectuează auditul) care are acces trebuie să fie foarte precaută pentru a respecta reglementările legale referitoare la menținerea

confidențialității privind identitatea subiecților și informațiile considerate proprietatea sponsorului.

1.22 Documentation

All records, in any form (including, but not limited to, written, electronic, magnetic, and optical records, and scans, x-rays, and electrocardiograms) that describe or record the metods,conduct, and/or results of a trial, the factors affecting a trial, and the actiona taken.

1.22 Documentația

Toate înregistrările sub orice formă (incluzînd, dar nelimitîndu-se la înregistrarea scrisă, electronică, magnetică sau optică, raze-x precum şi cea electrocardiografică) care descriu sau înregistrează metodele, conducerea şi/sau rezultatele studiului, factorii care influențează studiul şi operațiunile întreprinse.

1.23 Essential Documents

Documents which individually and collectively permit evaluation of the conduct of a study and the quality of the data produced (see 8. Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial).

1.23 Documentele esențiale

Documentele care în mod individual sau în ansamblu permit evaluarea desfăşurării studiului şi calitatea datelor obținute (vezi pct. 8: Documente esențiale pentru conducerea Studiului Clinic).

1.24 Good Clinical Practice (GCP)

A standart for the design, conduct, performance, monitoring auditing, recording, analyses, and reporting of clinical.

1.24 Reguli pentru Buna Practică în Studiul Clinic

Un standard în funcție de care se face proiectarea, conducerea, desfăşurarea, monitorizarea, auditul (controlul), înregistrarea, analiza şi raportarea studiului clinic, care costituie garanția atît a credibilității datelor şi rezultatelor raportate, cît şi a faptului că sunt protejate drepturile şi integritatea subiecților ca şi confidențialitatea acestora.

1.25 Independent Data-Monitoring Committee (IDMC) (Data and Safety Monitoring Board, Monitoring Committee, Data Monitoring Committee)

An independent data-monitoring

1.25 Comitetul independent pentru monitorizarea datelor (CIMD)

Un comitet independent, care poate fi numit de sponsor, pentru a evalua desfăşurarea studiului şi rezultatelor la

committe that may be established by the sponsor to assess at intervals the progress of a clinical trial, the safety data, and the critical efficacy endpoints, and to recommend to the sponsor whether to continue, or stop a trial.

anumite intervale precum şi siguranța datelor şi care să recomande sponsorului continuarea, modificarea sau oprirea studiului sau oprirea studiului.

1.26 Impartial Withess

A person, who is independent of the trial, who cannot be unifairly influenced by people involved with the trial, who attends the informed conset process if the subject or the subject`s legally acceptable representative cannot read, and who reals the informed consent form and any other written information supplied to the subject.

1.26 Martorul imparțial

O persoană care nu este implicată în studiu, care nu poate fi influențată de cei angajați în studiu, care asistă procesul de obținere a consimțământului informat dacă subiectul sau reprezentantul legal al acestuia nu pot să citească şi care citeşte atît formularul de obținere a consimțământului informat cît şi fiecare din informațiile scrise destinate subiectului.

1.27 Independent Ethics Committee (IEC)

An independent boby (a review board or a committee, instutional, regional, national, or supranational), constituted of medical/scientific professionals and non-medical/non-scientific members, whose responsibility it is to ensure the protection of the rights, safety and well-being of human subjects involved in a trial and to provide public assurance of that protection, by, among other things, reviewing and approving/providing favorable opinion on, the trial protocols, the suitability of the investigator(s), facilities, and the methods and material to be used in obtaining and documenting infomed consent of the trial subjects.

The legal status, composition, function, operations and regulatori requirements pertaining to Independent Ethics

1.27 Comisia Națională de Etică (CNE)

Un organism independent constituit din membri cu profesie în domeniul medical/ştiințific şi membri cu profesie în afara domeniului medical/ştiințific, a căror responsabilitate este să asigure protecția drepturilor, siguranța şi starea de bine a subiecților umani incluşi în studiul clinic. Acest organism trebuie să garanteze public protecția subiecților, printre altele prin aprecierea şi aprobarea studiului pe baza opiniilor favorabile privind protocolul studiului clinic, alegerea investigatorului potrivit, a echipamentului şi condițiilor studiului precum şi a metodelor şi materialelor care să fie utilizate pentru informarea subiectului în obținerea şi atestarea consimțământului după o prealabilă informare corectă a acestuia.

Committees may differ among countries, but should allow the Independent Ethics Committee to act in agreement with GCP as described in this guideline.

Statutul legal, structura, funcţionarea şi reglementările legale pentru Comisia naţională de Etică trebuie să permită acesteia să acţioneze în acord cu Regulile pentru Buna Practică în Studiul Clinic aşa cum sunt descrise în acest document.

1.28 Informed Consent

A process by which a subject voluntary confirms his or her willingness to participate in a particular trial, after having been informed of all aspects of the trial that are relevant to the subject`s decision to participate. Informed consent is documented by means of a written, signed and dated informed consent form.

1.28 Consimţământul informat

Procesul prin care un subiect îşi confirmă voluntar (neconstrâns) acceptul de a participa într-un anumit studiu, după ce a primit informaţiile privind toate aspectele studiului considerate relevante (importante şi suficiente) pentru ca subiectul să poată decide includerea sa în studiul respectiv.

Consimţământul informat este atestat prin formularul de consimţământ completat, semnat şi datat.

1.29 Inspection

The act by regulatory authority(ies) of conducting an official review of documents, facilities, records, and any other resources that are deemed by the authority(ies) to be related to the clinical trial and that may be located at the site of the site of the trial, at the sponsor`s and/or contract research organization`s (CRO`s) facilities, or at other establishments deemed appropriate by the regulatory authority(ies).

1.29 Inspecţia

Activitatea unei autorităţi legale de a efectua o verificare(apreciere) a documentelor, echipamentelor, condiţiilor(facilităţilor), înregistrărilor şi oricăror informaţii care sunt apreciate de autoritate ca fiind referitoare la studiul clinic şi care se găsesc la locul de desfăşurare al studiului clinic, la sponsor şi/sau la Organizaţia de cercetare prin contract (OCC) în funcţie de decizia autorităţilor legale.

1.30 Institution (medical)

Any public or private entity or agency or medical or dental facility where clinical trials are conducted.

1.30 Instituţia (medicală)

Orice unitate publică sau privată, agenţie, institut sau unitate dotată şi funcţională pentru activitatea medicală sau stomatologică/dentară în care se desfăşoară studii clinice.

1.31 Institutional Review Board (IRB)

An independent body constituted of medical, scientific, and non-scientific members, whose responsibility is to ensure the protection of the rights, safety and well-being of human subjects involved in a trial by, among other things, reviewing and approving, and approving, and providing continuing review of trial protocols and amendments and of the methods and material to be used in obtaining and documenting informed consent of the trial subjects.

1.31 Comisia Instituțională de Etică (CIE)

Un organism independent constituit din membri din domeniul medical/ştiinţific şi nemedical a cărui responsabilitate este să asigure protecția drepturilor, a siguranței şi stării de bine a subiecților implicați în studiu. El acționează prin aprecierea, aprobarea şi verificarea continuă a protocolului studiului clinic şi a amendamentelor acestuia precum şi a metodelor şi materialelor care vor fi folosite în vederea obținerii şi înregistrării consimțământului subiectului de a participa la studiu după informarea corectă.

1.32 Interim Clinical Trial/Study Report

A report of intermediate results and their evaluation based on analyses performed during the course of a trial.

1.32 Raportul studiului într-o fază intermediară

Un raport al rezultatelor intermediare şi evaluarea acestora bazată pe analizele făcute în cursul studiului.

1.33 Investigational Product

A pharmaceutical form of an active ingredient or placebo being tested or used as a reference in a clinical trial, including a product with a marketing authorization when used or assembled (formulated or packaged) in a way different from the approved form, or when used for an unapproved indication, or when used to gain further information about the approved use.

1.33 Produsul de investigat

Forma farmaceutică a unui component activ sau placebo, care este testat sau folosit ca referință într-un studiu clinic, incluzînd un produs care este introdus în terapeutică (autorizat pentru vînzare) cînd este folosit sau asociat (în compoziție sau ambalaj) într-o formă farmaceutică diferită de cea aprobată, sau cînd este folosit pentru o indicație terapeutică neaprobată sau este folosit pentru a se obține informații suplimentare privind utilizarea aprobată.

1.34 Investigator
A person responsible for the conduct of the clinical trial at a trial site. If a trial is conducted by a team of individuals at a trial site, the investigator is the responsible leader of the team and may be called the principal investigator. See also Subinvestigator.

1.34 Investigatorul
Persoană responsabilă pentru conducerea unui studiu clinic, într-o unitate de testare. Dacă la locul de desfăşurare studiul este efectuat de o echipă, investigatorul este conducătorul responsabil al echipei de lucru şi poate fi numit investigator principal. A se vedea şi subinvestigatorul.

1.35 Investigator/Institution
An expression meaning "the investigator and/or institution, where required by the applicable regulatory reguirements".

1.35 Investigatorul/Instituția
O denumire însemnînd "investigatorul şi/sau instituția".

1.36 Investigator`s Brochure

A compilation of the clinical and nonclinical data on the investigational product(s) which is relevant to the study of the investigational product(s) in human subjects (see 7. Investigator`s Brochure).

1.36 Broşura Investigatorului (privind administrarea produsului de investigat)
O colecție a informațiilor clinice şi preclinice privind produsul de investigat, care sunt relevante pentru studiu în ceea ce priveşte administrarea respectivului produs (de) investigat subiecților umani (a se vedea 7. Broşura investigatorului).

1.37 Legally Acceptable Representative
An individual or juridical or other body authorized under applicable law to consent, on behalf of a prospective subject, to the subject`s participation in the clinical trial.

1.37 Reprezentantul legal acceptat
O persoană fizică sau personalitate juridică sau un organism autorizat legal să-şi exprime consimțământul în interesul posibilului subiect, în eventualitatea participării lui la un studiu clinic.

1.38 Monitoring
The act of overseeing the progress of a clinical trial, and of ensuring that it is conducted, recorded, and reported in accordance with the protocol, Standard OperatingProcedures (SOPs), Good Clinical Practice (GCP), and the applicable regulatory requirement(s).

1.38 Monitorizarea
Activitatea de supraveghere a evoluției studiului clinic şi de asigurare că acesta este condus, înregistrat şi raportat în concordanță cu protocolul, procedura standard de lucru, Regulile pentru Buna Practică în Studiul Clinic şi reglementările legale în domeniu.

1.39 Monitoring Report
A written report from the monitor to the sponsor after each site visit and/or other trial-related communications according to the sponsor`s SOPs.

1.39 Raportul privind monitorizarea
Raportul scris de monitor către sponsor după fiecare vizită şi/sau alte comunicări legate de studiu în conformitate cu procedura standard de lucru a sponsorului.

1.40 Multicentre Trial
A clinical trial conducted according to a single protocol but at more that one site, and therefore, carried out by more than one investigator.

1.40 Studiul multicentric
Un studiu clinic condus cu respectarea unui singur protocol, dar desfăşurat în mai multe locuri şi de aceea efectuat de mai mulți investigatori.

1.41 Nonclinical Study
Biomedical studies not performed on human subjects.

1.41 Studiul non-clinic
Studiul biomedical care nu este efectuat pe subiecți umani.

1.42 Opinion (in relation to Independent Ethics Committee)
The judgement and/or advice provided by an Independent Ethics Committee (IEC).

1.42 Opinia (cu referire la Comisia de Etică)
Aprecierea şi/sau recomandarea făcută de Comisia de Etică.

1.43 Original Medical Record
See source Documents.

1.43 Documentația sursă (primare)
Vezi "Documentele primare", p.1.52.

1.44 Protocol
A document that described the objective(s), design, methodology, statistical considerations, and organization of a trial. The protocol usually also gives the background and rationale for the trial, but these could be provided in other protocol referenced documents. Throughout the ICH GCP Guideline the term protocol refers toprotocol and protocol amendments.

1.44 Protocolul
Un document care descrie obiectivele, proiectul de desfăşurare, metodologia, considerațiile statistice şi organizarea studiului. În general protocolul dă fondul şi raționamentul studiului, dar acestea pot fi prevăzute şi în alte documente referitoare la protocol. Termenul de protocol se referă atât la protocol ca atare cât şi la amendamentele la protocol.

1.45 Quality Assurance (QA)
All those planned and systematic actions that are established to ensure that trial is performed and the data are generated, documented (recorded), and reported in compliance with Good Clinical Practice (GCP) and the applicable regulatory requirement(s).

1.45 Asigurarea calității
Toate acțiunile planificate şi sistematice, care sunt stabilite pentru a asigura că atât executarea studiului cât şi obținerea datelor, înregistrarea şi raportarea lor se face conform "Regulilor pentru Buna Practică în Studiul Clinic" şi reglementărilor legale în vigoare în domeniu.

1.46 Quality Control (QC)
The operational techniques and activities undertakenwithin the quality assurance system to verify that the requirements for quality of the trial-relatedactivities have been fulfilled.

1.46 Controlul calității
Tehnicile de lucru şi activitățile din cadrul sistemului de asigurare a calității, destinate verificării îndeplinirii cerințelor (exigențelor) privind calitatea activităților desfăşurate în cadrul studiului.

1.47 Randomization
The process of assigning trial subjects to treatment or control group using an element of chance to determine the assignments in order to reduce bias.

1.47 Randomizarea
Procesul de repartizare a subiecților studiului în grupuri pentru tratament sau pentru control prin folosirea unui element de hazard care să reducă posibilitatea de influiențare a rezultatelor studiilor prin eroare.

1.48 Regulatory Authorities
Body having the power to regulate. Inthe ICH GCP guideline the expression Regulatory Authorities includes the authorities that review submitted clinical data and those that conduct inspections (see 1.29). These bodies are sometimes referred to as competent authorities.

1.48 Autoritățile legale
Organisme având puterea de a emite reglementări (Institutul Național de Farmacie), care verifică datele clinice prezentate şi efectuează inspecțiile. Uneori se face referire la acestea prin termenul de autorități competente.

1.49 Serious Adverse Event (SAE) or Serious Adverse Drug Reaction (Serious ADR)
Any untoward medical occurrence that at any dose:
- results in death,
- is life-threatening,
- requires inpatient hospitalization or prolongation of existing;

1.49 Evenimentul advers grav sau reacția adversă gravă

Orice manifestare medicală neaşteptată, apărută la oricare doză care:
- se finalizează cu deces;
- pune în pericol viața;
- necesită spitalizarea persoanei sau prelungirea unei spitalizări deja existente;

results inpersistent or significant disability/incapacity, or
- is a congenital anomaly/birth defect. (see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting).

- duce la infirmitate/incapacitate persistentă sau semnificativă sau la malformații congenitale/defecte de naştere.

1.50 Source Data
All information in original records and certified copies of original records of clinical findings, observation, or other activities in a clinical trial necessary for the reconstruction and evalution of the trial. Source data are contained in source documents (original records or certified copies).

1.50 Datele sursă (primare)
Toate informațiile sub formă de înregistrări originale şi copii autentificate ale înregistrărilor originale privind constatări clinice, observații sau alte activități în studiul clinic, necesare pentru reconstituirea şi evaluarea studiului. Datele sursă sunt conținute în documentele sursă (primare), înregistrări originale sau copii autentificate.

1.51 Source Documents
Original documents, data, and records (e.g., hospital records, clinical and office charts, laboratory notes, memoranda, subject`s diaries or evalution checklists, pharmacy dispensing records, recorded data from automated instruments, copies or transcriptions certified after verification as being accurate copies, microfiches, photographic negatives, microfilm or magnetic media, x-rays, subject files, and records kept at the pharmacy, at the laboratories and at medico-technical departments involved in the clinical trial).

1.51 Documentele sursă (primare)
Documente originale, date şi înregistrări (ex. înregistrări în spital, grafice (tabele) clinice şi de evoluție, buletine de laborator, acte interne (însemnări), foaia de observație a pacientului sau lista de control pentru evaluarea acestuia, chestionare ale pacientului, documentele privind distribuirea medicamentelor, datele înregistrate de la instrumentele automate, copii sau transcrieri autentificate (după verificarea care confirmă că sunt copii corecte), microfişe, negative ale fotografiilor, microfilme sau înregistrări pe suporturi magnetice, înregistrări prin raze x, dosarul subiectului şi înregistrările de la farmacie, de la laborator şi de la departamentele tehnico-medicale implicate în studiul clinic).

ICH Guideline for Good Clinical Practice	Regulile pentru buna practică în studiul clinic
1.52 Sponsor An individual, company, institution, or organization which takes responsibility for the initiation, management, and/or financing of a clinical trial.	**1.52 Sponsorul** O persoană, o companie, o instiuție sau o organizație care îşi asumă responsabilitatea pentru inițierea managementului şi/sau finanțarea unui studiu clinic.
1.53 Sponsor-Investigator An individual who both initiates and conducts, alone or with others, a clinical trial, and under whose immediate direction the investigational product is administered to, dispensed to, or used by a subject. The term does not include any person other than an individual (e.g. it does not include a corporation or an agency). The obligations of a sponsor-investigator include both those of a sponsor and those of an investigator.	**1.53 Sponsorul-Investigator** O persoană care inițiază şi conduce singur sau cu alții un studiu clinic şi sub a cărei conducere imediată produsul investigat este administrat subiectului, i se repartizează sau este folosit de către acesta. Obligațiile sponsorului- investigator includ atât pe cele ale sponsorului cât şi pe cele ale investigatorului.
1.54 Standard Operating Procedures (SOPs) Detailed, written instructions to achieve uniformity of the performance of a specific function.	**1.54 Procedeul standard de lucru (PSL)** Detalii, instrucțiuni scrise care să asigure uniformitatea execuției pentru fiecare operațiune în cadrul studiului clinic.
1.55 Subinvestigator Any individual member of the clinical trial team designated and supervised by the investigator at a trial site to perform critical trial-related procedures and/or make important trial-related decision (e.g., associates, residents, research fellows). See also Investigator.	**1.55 Subinvestigatorul** Orice persoană, membră a echipei studiului clinic, desemnată şi controlată de investigator să îndeplinească proceduri dificile (critice) legate de studiu şi/sau să ia decizii importante în privința studiului clinic la locul de desfăşurare a acestuia (ex. asociați, rezidenți, cercetători). A se vedea de asemenea Investigatorul.
1.56 Subject An individual who participates in a clinical trial, either as a recipient of the investigational product(s) or as a control.	**1.56 Subiectul studiului** O persoană care participă la studiul clinic, ca primitor al produsului de investigat sau al celui de referință.

1.57 Subject Identification Code

A unique identifier assigned by the investigator to each trial subject`s identity and used in lieu of the subject`s name when the investigator reports on adverse events and/or other trial related data.

1.57 Codul de identificare a subiectului

Sistemul unic de identificare asigurat de investigator pentru fiecare subiect al studiului pentru a proteja identitatea subiectului şi a fi folosit în locul numelui subiectului când investigatorul raportează evenimentele adverse şi/sau alte date ale studiului.

1.58 Trial site

The location(s) where trial-related activities are actually conducted.

1.58 Locul studiului

Locul în care se desfăşoară activitățile legate de studiul clinic.

1.59 Unexpected Adverse Drug Reaction

An adverse reaction, the nature or severity of which is not consistent with the applicable product information (e.g., Investigator`s Brochure for an unapproved investigational product or package insert/summary of product characteristics for an approved product) (see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standard for Expedited Reporting).

1.59 Reacția adversă neașteptată

O reacție adversă a cărei natură sau severitate nu este compatibilă cu informațiile existente despre produs (ex. Broşura investigatorului pentru un produs investigat neautorizat sau prospectul/rezumatul caracteristicilor unui produs autorizat).

1.60 Vulnerable Subjects

Individuals whose willingness to volunteer in a clinical trial may be unduly influenced by the expectation, whether justified or not, of benefits associated with participation, or of a retaliatory response from senior members of a hierarchy in case of refusal to participate. Examples are members of a group with a hierarchical structure, such as medical, pharmacy, dental, and nursing students, subordinate hospital and laboratory personnel, employees of the pharmaceutical industry, members of the armed forces,

1.60 Subiecții vulnerabili

Persoanele a căror dorință de a participa ca voluntar în studiul clinic poate fi influențată exagerat, justificat sau nu, de speranța în beneficii obținute prin participare sau de teama unor represalii din partea unor superiori ierarhici din structura din care fac parte, în cazul unui refuz. Astfel pot fi studenții în medicină, farmacie, stomatologie sau cursanții studiilor medii medicale, personal subordonat spitalului şi laboratorului, angajați în industria farmaceutică, membri ai forțelor armate şi persoane aflate în detenție.

and persons kept in detention. Other vulnerable subjects include patients with incurable diseases, persons in nursing homes, unemployed or impoverishes persons, patients in emergency situations, ethnic minority groups, homeless persons, nomads, refugees, children, and those incapable of giving consent.

Alți subiecți vulnerabilili pot fi pacienții cu boli incurabile, persoane internate în unități ajutătoare, şomeri sau persoane foarte sărace, grupuri etnice minoritare, persoane fără locuință, nomazi, refugiați, minori şi persoanele incapabile să-şi exprime consimțământul.

1.61Well-being (of the trial subjects)

The physical and mental integrity of the subjects participating in a clinical trial.

1.61 Starea de bine (a subiecților studiului)

Integritatea fizică şi mentală a subiecților participanți la studiul clinic.

2. THE PRINCIPLES OF ICH GCP

2. PRINCIPIILE PRIVIND REGULILE PENTRU BUNA PRACTICĂ ÎN STUDIUL CLINIC

2.1 Clinical trials should be conducted in accordance with the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that are consistent with GCP and that are consistent with GCP and the applicable regulatory requirement(s).

2.1 Studiile clinice trebuie efectuate în conformitate cu principiile etice, ale «Declarației pentru drepturile omului» de la Helsinki, Regulile pentru Buna Practică în studiile clinice şi legislația în vigoare.

2.2 Before a trial is initiated, foreseeable risks and inconveniences should be weighed against the anticipated benefit for the individual trial subject and society. A trial should be initiated and continued only if the anticipated benefits justify the risks.

2.2 Înainte de inițierea unui studiu clinic, trebuie apreciată corelația dintre riscurile previzibile, inconveniente şi beneficiile anticipate pentru subiectul studiului şi societate. Studiul clinic poate fi inițiat şi continuat numai dacă beneficiuul anticipat justifică riscul.

2.3 The rights, safety, and well-being of the trial subjects are the most important considerations and should prevail over interests of science and society.

2.3 Drepturile, siguranța şi sănătatea subiecților studiului sunt criteriile primordiale, care trebuie să domine interesul ştiinței şi societății

ICH Guideline for Good Clinical Practice	Regulile pentru buna practică în studiul clinic
2.4The available nonclinical and clinical information on an investigational product should be adequate to support the proposed clinical trial.	2.4 Informaţiile disponibile preclinice şi clinice trebuie să fie suficiente şi adecvate, pentru a putea constitui suportul studiului clinic propus.
2.5 Clinical trials should be scientifically sound, and described in a clear, detailed protocol.	2.5 Studiul clinic trebuie să fie bine argumentat ştiinţific şi descris într-un protocol clar şi detaliat.
2.6A trial should be conducted in compliance with the protocol that has received prior institutional review board (IRB)/independent ethics committee (IEC) approval/favourable opinion.	2.6 Studiul clinic trebuie efectuat în corespundere cu protocolul care a fost aprobat de Comisia Naţională de Etică.
2.7The medical care given to, and medical decisions made on behalf of, subjects should always be the responsibility of a qualified physician or, when appropriate, of a qualified dentist.	2.7 Supravegherea medicală şi deciziile medicale trebuie să fie în favoarea subiecţiilor, deaceea numai un medic calificat sau în cazurile corespunzătoare, stomatolog poate să-şi asume această responsabilitate.
2.8 Each individual involved in conducting a trial should be qualified by education, training, and experience to perform his or her respective task(s).	2.8 Fiecare persoană implicată în desfăşurarea unui studiu clinic trebuie să fie calificată prin studii, pregătire profesională şi experienţă de a lucra în domeniul respectiv.
2.9 Freely given informed consent should be obtained from every subject prior to clinical trial participation.	2.9 Înainte de participarea subiectului în studiul clinic, trebuie obţinut acordul lui binevol în baza familiarizării cu condiţiile studiului.
2.10 All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation, and verification.	2.10 Toate informaţiile privind studiul clinic trebuie înregistrate, prelucrate şi stocate în aşa fel, încît să asigure corectitudinea raportării, interpretării şi verificării lor.
2.11 The confidentiality of records that could identify subjects should be protected, respecting the privacy and confidentiality rules in accordance with the applicable regulatory requirement(s).	2.11 Trebuie protejată confidenţialitatea datelor care pot identifica subiecţii, prin respectarea drepturilor de neimplimentare în viaţa personală şi pastrarea secretului în corespundere cu legislaţia în vigoare.

ICH Guideline for Good Clinical Practice

2.12 Investigational products should be manufacturing practice (GCP). They should be used in accordance with the approved protocol.

2.13 Systems with procedures that assure the quality of every aspect of the trial should be implemented.

3.INSTITUTIONAL REVIEW BOARD/INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE (IRB/IEC)

3.1 Responsibilities

3.1.1 An IRB/IEC should safeguard the rights, safety, and wellbeing of all trial subjects. Special attention should be paid to trials that may include vulnerable subjects.

3.1.2 The IRB/IEC should obtain the following documents: trial protocol(s)/amendment(s), written informed consent form updates that the investigator proposes for use in trial, subject recruitment procedures (e.g., advertisements), written information to be provided to subjects, Investigator`s Brochure (IB), available safety information, information about payments and compensation available to subjects, the investigator`s current curriculum vitae and/or other documentation evidencing gualification,and any other documents that the IRB/IEC may need to fulfil its responsibilities.

Regulile pentru buna practică în studiul clinic

2.12 Produsele investigate trebuie fabricate, manevrate şi stocate conform Regulilor de Bună Practică de Fabricație. Ele trebuie să fie folosite în corespundere cu protocolul studiului.

2.13 Trebuie folosite procedee de lucru, care să asigure calitatea fiecărui aspect al studiului clinic.

3.REGULAMENTUL COMISIEI NAȚIONALE DE ETICĂ PENTRU STUDIUL CLINIC (CNE)

3.1 Responsabilități

3.1.1 Sarcina principală a Comisiei Naționale de Etică (CNE) constă în asigurarea drepturilor, siguranței şi sănătății tuturor subiecților studiului. Trebuie acordată o atenție specială studiilor în care sunt incluşi subiecți vulnerabili.

3.1.2 CNE examinează următoarele documente: protocolul clinic/amendamentele; formularul de expediere a acordului binevol al subiectului pentru participarea în studiu cu modificările ulterioare (dacă investigatorul îl propune pentru utilizare în cadrul studiului); materialele pentru antrenarea subiecților în studiu (ex. anunțuri) şi alte informații scrise, care vor fi date subiecților; broşura investigatorului; informațiile disponibile privind asigurarea administrării produsului; informații despre plățile şi compensările pentru subiecți, curriculum vitae al investigatorului şi/sau alte documente care dovedesc

The IRB/IEC should review a proposed clinical trial within a resonable time and document its views in writing, clearly identifying the trial, the documents reviewed and the dates for the following:

- approval/favourable opinion;
- modifications required prior to its approval/favorable opinion;
- disapproval/negative opinion; and
- termination/suspension of any prior approval/favorable opinion.

calificarea acestuia şi oricare alte documente necesare pentru ca CNE să-şi îndeplenească responsabilitățile.
CNE trebuie să evalueze studiul clinic propus într-o perioadă de timp convenabilă şi să-şi exprime în scris punctul de vedere, cu identificarea clară a studiului, a documentelor verificate şi a datelor pentru următoarele:

- aprobarea/opinia favorabilă;
- modificările necesare pentru obținerea aprobării/opiniei favorabile;
- neaprobarea/opinia negativă;
- terminarea/suspendarea oricărei aprobări preliminare/opinii favorabile.

3.1.3 The IRB/IEC should consider the qualifications of the investigator for the proposed trial, as documented by a current curriculum vitae and/or by any other relevant documentation the IRB/ICE requests.

3.1.3 CNE trebuie să evalueze calificarea investigatorului pentru studiul clinic propus, informațiile din curriculum vitae şi/sau din oricare document relevant solicitat de CNE.

3.1.4 The IRB/IEC should conduct continuing review of each ongoing trial at intervals appropriate to the degree of risk to human subjects, but at least once per year.

3.1.4 CNE trebuie să efectueze o evaluare permanentă a fiecărui studiu la intervale potrivite în funcție de gradul de risc existent pentru subiecți umani, dar cel puțin o dată pe an.

3.1.5 The IRB/IEC should require that more information that is outlined in paragraph 4.8.10 be given to subjects when, in the judgement of the IRB/IEC, the additional information would add meaningfully to the protection of the rights, safety and/or well-being of the subjects.

3.1.5 CNE trebuie să ceară mai multe informații decît principiile generale cuprinse în paragraful 4.8.10, dacă CNE consideră că informațiile suplimentare ar contribui la îmbunătățirea înțelegerii situației privind protecția, drepturile, siguranța şi/sau starea de bine a subiecților.

ICH Guideline for Good Clinical Practice	Regulile pentru buna practică în studiul clinic
3.1.6 When a non-therapeutic trial is to be carried out with the consent of the subject`s legally acceptable representative (see 4.8.12, 4.8.14) the IRB/IEC should determine that the proposed and/or other document(s) adequately addresses relevant ethical concerns and meets applicable regulatory requirements for such trial.	3.1.6 În cazul organizării unui studiu fără beneficiu terapeutic care se desfăşoară pe baza consimțământului unui reprezentant acceptat legal al subiectului (vezi 4.8.12; 4.8.14), CNE trebuie să impună ca protocolul propus şi/sau alte documente să conțină adecvat probleme de etică relevante şi să corespundă cerințelor legale pentru astfel de studii.
3.1.7 Where the protocol indicates that prior consent of the trial subject or the subject`s legally acceptable representative is not possible (see 4.8.15), the IRB/IEC should determine that the proposed protocol and/or other document(s) adequately addresses relevant ethical concerns and meets applicable requirements for such trials (i.e. in emergency situations).	3.1.7 În cazul în care protocolul prevede că nu se poate obține consimțământul prealabil al subiectului sau al reprezentantului său legal acceptat (vezi 4.8.15), CNE trebuie să constate că protocolul propus şi/sau alte documente conțin în mod adecvat probleme de etică relevante şi corespund cerințelor legale pentru astfel de studii (ex. situații de urgență).
3.1.8 The IRB/IEC should review both the amount and method of payment to subjects to assure that neither present problems of coercion or undue influence on the trial subjects. Payments to a subject should be prorated and not wholly contingent on completion of the trial by the subject.	3.1.8 CNE trebuie să verifice atît valoarea cît şi metoda de plată a subiecților pentru a se asigura că nu există nici metode coercitive şi nici altele de influențare a subiectului. Plata subiecților trebuie să se facă eşalonat şi nu în întregime la terminarea studiului.
3.1.9 The IRB/IEC should ensure that all information regarding payment to subjects, including the methods, amounts, and schedule of payment to trial subjects, is set forth in the written informed to subjects. The way payment will be prorated should be specified.	3.1.9 CNE trebuie să se asigure ca informațiile privind plata subiecților încluzînd metode, sume şi eşalonarea plăților subiecților studiului sunt prezentate în formularele de consimțământ informat sau alte informații scrise prezentate subiectului. Trebuie precizat modul în care va fi plătit subiectul.

3.2 COMPOSITION, FUNCTIONS and OPERATIONS

3.2.1 The IRB/IEC should consist of a reasonable number of members, who collectively have the quialifications and experience to rewiew and evaluate the science, medical aspects, and ethics of the proposed trial. It is recommended that the IRB/IEC should include:

(a) at least five members;

(b) at least one member whose primary area of interest is in a nonscientific area;

(c) at least one member who is independent of the institution/trial site.

Only those IRB/IEC members who are independent of the investigator and the sponsor of the trial should vote/provide opinion on a trial-related matter.

A list of IRB/IEC members and their qualifications should be maintained.

3.2.2 The IRB/IEC should perform its functions according to written operating procedures, should maintain written records of its activities and minutes of its meetings, and should comply with GCP and with the applicable regulatory requirement(s).

3.2.3 An IRB/IEC should make its decisions at announced meetings at which at least a quorum, as stipulated in its written operating procedures, is present.

3.2 STRUCTURĂ, FUNCȚII ŞI MOD DE LUCRU

3.2.1 CNE trebuie să fie alcătuită dintr-un număr potrivit de membri care, în ansamblu, să aibă calificarea şi experiența pentru a verifica şi evalua aspectele ştiințifice, medicale şi etice pentru studiul propus.
Se recomandă ca o CNE să includă:

(a) cel puțin cinci membri;

(b) cel puțin un membru a cărui activitate să nu includă un domeniu ştiințific;

(c) cel puțin un membru să fie independent de instituția sau locul studiului.

Numai acei membri ai CNE care sunt independenți de investigatorul şi de sponsorul studiului trebuie să voteze/să-şi exprime opinia privind studiul respectiv.
Trebuie păstrată o listă cu membrii CNE şi calificarea acestora.

3.2.2 CNE trebuie să-şi desfăşoare activitatea în concordanță cu procedurile de lucru scrise, trebuie să păstreze înregistrări scrise privind activitatea şi procesele verbale ale întîlnirilor şi trebuie să acționeze în concordanță cu Regulile pentru Buna Practică în Studiul Clinic şi cu reglementările legale în vigoare.

3.2.3 CNE trebuie să ia decizii la şedințele anunțate la care au participat cel puțin numărul de membri care pot reprezenta un cvorum, în conformitate cu condițiile stipulate în procedurile standard de lucru scrise.

3.2.4 Only members who participate in the IRB/IEC review and discussion should vote/provide their opinion and/or advice.

3.2.4 Numai membrii CNE care participă la aprecieri şi discuţii trebuie să-şi exprime opinia sau să aprobe studiul.

3.2.5 The investigator may provide information on any aspect of the trial, but should not participate in the deliberations of the IRB/IEC or in the vote/opinion of the IRB/IEC.

3.2.5 Investigatorul poate prezenta informaţii despre oricare din aspectele studiului dar nu trebuie să participe la dezbaterile CNE sau la votul/opinia CNE.

3.2.6 An IRB/IEC may invite nonmembers with expertise in special areas for assistance.

3.2.6 CNE poate invita pentru consultări specialişti din diverse domenii privind subiectul discutat.

3.3 PROCEDURES

The IRB/IEC should establish, document in writing, and follow its procedures, which should include:

3.3 PROCEDURI

CNE trebuie să stabilească procedurile de lucru, să le precizeze într-un document scris şi să le respecte. Acestea trebuie să includă următoarele:

3.3.1 Determining its composition (names and qualifications of the members) and the authority under which it is established

3.3.1 Precizarea membrilor comisiei (numele şi calificarea acestora) şi autoritatea sub care este instituită.

3.3.2 Scheduling, notifying its members of, and conducting its meetings.

3.3.2 Programarea, înştiinţarea membrilor săi şi desfăşurarea şedinţelor.

3.3.3 Conducting initial and comtinuing review of trials.

3.3.3 Verificarea iniţială şi verificările de supraveghere a desfăşurării studiului.

3.3.4 Determining the frequency of continuing review, as appropriate.

3.3.4 Precizarea frecvenţei controalelor pentru supraveghere în cursul studiului în funcţie de problematica acestuia.

3.3.5 Providing, according to the applicable regulatory requirements, expedited review and approval/ favourable opinion of minor change(s) cu condiţiile stipulate în procedeurile standard de lucru scrise.

3.3.5 Emiterea, în conformitate cu reglementările în vigoare, a raportului de verificare şi a aprobării pentru modificări minore în studiul aflat în

in ongoing trials that have the approval/favourable opinion of the IRB/IEC.

desfăşurare care are deja aprobarea CNE.

3.3.6 Specifying that no subject should be admitted to a trial before the IRB/IEC issues its written approval/favourable opinion of the trial.

3.3.6 Precizarea că nu trebuie admisă includerea în studiu a nici unui subiect înainte de emiterea în scris de către CNE a aprobării pentru studiul respectiv.

3.3.7 Specifying that no deviations from, or changes of, the protocol should be initiated without prior written IRB/IEC approval/favourable opinion of an appropriate amendment, except when necessary to eliminate immediate hazards to the subjects or when the change(s) involves logistical or administrative aspects of the trial (e.g., change of monitor(s), telephone number(s)) (see 4.5.2).

3.3.7 Precizarea că nu trebuie făcute abateri de la protocol sau modificări ale acestuia înainte de obținerea aprobării exprimate în scris de către CNE pentru un amendament potrivit, cu excepția situațiilor în care trebuie eliminat imediat riscul pentru subiecți sau cînd modificările se referă numai la aspecte logistice sau administrative ale studiului (ex. schimbarea monitorului, a numărului de telefon).

3.3.8 Specifying that the investigator should promptly report to the IRB/IEC:

3.3.8 Precizarea că investigatorul trebuie să raporteze prompt CNE:

(a) deviations from, or changes of, the protocol to eliminate immediate hazards to the trial subjects (see 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4);

(a) abaterile de la protocol sau modificările acestuia efectuate pentru eliminarea riscului imediat pentru subiecții studiului (a se vedea 3.3.7., 4.5.2., 4.5.4.);

(b) changes increasing the risk to subjects and/or affecting significantly the conduct of the trial (see 4.10.2);

(b) modificările care cresc riscul subiecților şi/sau afectează semnificativ desfăşurarea studiului;

(c) all adverse drug reactions (ADRs) that are both serious and unexpected;

(c) toate reacțiile adverse atît cele grave cît şi cele neaşteptate;

(d) new information that may affect adversely the safety of the subjects or the conduct of the trial.

(d) informațiile noi despre posibile influențe nefavorabile asupra siguranței subiecților sau desfăşurarea studiului.

ICH Guideline for Good Clinical Practice	Regulile pentru buna practică în studiul clinic
3.3.9 Ensuring that the IRB/IEC promptly notify in writing the investigator/institution concerning:	3.3.9 Asigurarea că CNE informează prompt în scris investigatorul/instituția cu privire la:
(a) its trial-related decisions/ opinions;	(a) decizia/opinia sa privind studiul;
(b) the reasons for its decisions/ opinions;	(b) motivele pentru decizia sa;
(c) procedures for appeal of its decisions/opinions.	(c) procedurile folosite pentru aceste decizii.
3.4 RECORDS	**3.4 ÎNREGISTRĂRI**
The IRB/IEC should retain all relevant records (e.g., written procedures, membership lists, lists of occupations/affiliations of members, submitted documents, minutes of meetings, and correspondence) for a period of at least 3 years after completion of the trial and make them available upon request from the regulatory authotity(ies).	CNE trebuie să păstreze toate înregistrările relevante (ex. proceduri scrise, listele membrilor, listele privind ocupația/apartenența membrilor, documentele depuse, procesele verbale ale şedințelor şi corespondența) pentru o perioadă de cel puțin 3 ani după terminarea studiului şi să le prezinte la cererea autorităților legale.
The IRB/IEC may be asked by investigators, sponsors or regulatory authorities to provide its written procedures and membership list.	CNE poate fi solicitată de către investigator, sponsor sau autoritățile legale să prezinte procedurile scrise şi lista membrilor săi.
4. INVESTIGATOR	**4. INVESTIGATORUL**
4.1 INVESTIGATOR`S QUALIFICATIONS and AGREEMENTS	**4.1 CALIFICĂRILE ŞI CONVENȚIILE INVESTIGATORULUI**
4.1.1 The investigator(s) should be qualified by education, training, and experience to assume responsibility for the proper conduct of the trial, should meet all the qualifications specified by the applicable regulatory requirement(s), and should provide evidence of such qualifications through up-to-date curriculum vitae and/or other relevant	4.1.1 Investigatorul trebuie să fie calificat prin educație, cursuri şi experiență, să-şi asume responsabilitatea pentru conducerea studiului, trebuie să întrunească toate calificările precizate prin reglementările în domeniu şi trebuie să dovedească aceste calificări prin curriculum vitae şi/sau documentația

documentation requested by the sponsor, the IRB/IEC, and/or regulatory authority(ies).

relevantă cerută de sponsor, CNE şi/sau autoritățile legale.

4.1.2 The investigator should be thoroughly familiar with the appropriate use of the investigational product(s), as described in the protocol, in the current Investigator`s Brochure, in the product information and in other information sources provided by the sponsor.

4.1.2 Investigatorul trebuie să fie obişnuit cu modul de folosire al produsului investigat, aşa cum este descris în protocol, în Broşura Investigatorului, informațiile produsului şi în alte surse de informații prezentate de sponsor.

4.1.3 The investigator should be aware of, and should comply with, GCP and the applicable regulatory requirements.

4.1.3 Investigatorul trebuie să cunoască, să respecte Regulile pentru Buna Practică în Studiul Clinic şi reglementările legale în domeniu.

4.1.4 The investigator/institution should permit monitoring and auditing by the sponsor, and inspecting by the appropriate regulatory authority(ies).

4.1.4 Investigatorul /instituția trebuie să permită monitorizarea şi auditul efectuate de sponsor şi inspecția autorităților legale în domeniu.

4.1.5 The investigator should maintain a written record of appropriately qualified persons to whom the investigator has delegated significant trial-related duties.

4.1.5 Investigatorul trebuie să păstreze o listă cu persoanele calificate cărora investigatorul este împuternicit să le comunice date semnificative privind studiul.

4.2 ADEQUATE RESOURCES

4.2 RESURSELE ADECVATE

4.2.1 The investigator should be able to demonstrate (e.g., based on retrospective data) a potential for recruiting the required number of suitable subjects within the agreed recruitment period.

4.2.1 Investigatorul trebuie să poată demonstra (de ex. prin date retrospective) că poate recruta numărul necesar de subiecți corespunzători studiului în perioada de recrutare stabilită.

4.2.2 The investigator should have sufficient time to properly conduct and complete the trial within the agreed trial period.

4.2.2 Investigatorul trebuie să aibă suficient timp pentru a desfăşura şi finaliza studiul în perioada de timp considerată necesară pentru acestea.

4.2.3 The investigator should have a available an adequate number of qualified staff and adequate facilities for the foreseen duration of the trial to conduct the trial properly and safety.

4.2.4 The investigator should ensure
that all persons assisting with the trial are adequately informed about the protocol, the investigational product(s), and their trial-related duties and functions.

4.2.3 Investigatorul trebuie să aibă în echipă un număr adecvat de persoane calificate precum şi aparatura şi condiţiile (facilităţile) necesare.

4.2.4 Investigatorul trebuie să se asigure că toate persoanele care participă la studiu sunt informate adecvat despre protocol, produsul investigat, precum şi despre sarcinile şi funcţiile lor în cadrul studiului.

4.3 MEDICAL CARE of TRIAL SUBJECTS

4.3 SUPRAVEGHEREA MEDICALĂ a SUBIECŢILOR STUDIULUI

4.3.1 A qualified physician (or dentist, when appropriate),who is an investigator for the trial, should be responsible for all trial-related medical (or dental) decisions.

4.3.1 Un medic calificat, care este investigator într-un studiu, trebuie să fie responsabil pentru toate deciziile medicale privind studiul.

4.3.2 During and following a subject`s
participation in a trial, the investigator/institution should ensure that adequate medical care is provided for any adverse events, including clinically significant laboratory values, related to the trial. The investigator should inform the subject when medical care is needed for intercurrent illness(es) of which the investigator becomes aware.

4.3.2 În cursul participării subiectului la studiu şi în perioada care urmează, investigatorul/instituţia trebuie să asigure supravegherea medicală adecvată a subiectului pentru oricare efecte adverse în legătură cu studiul, încluzînd valori ale analizelor de laborator modificate semnificativ.
Investigatorul/instituţia trebuie să informeze subiectul despre îngrijirile medicale necesare datorate unor afecţiuni intercurente constatate de investigator.

4.3.3 It is recommended that the investigator inform the subject`s participation in the trial if the subject has a primary physician and if the subject agreed to the primary being informed.

4.3.3 Este recomandabil ca investigatorul să informeze medicul care îngrijeşte pacientul, dacă pacientul are medic, despre includerea acestuia în studiu, cu condiţia obţinerii acceptului subiectului pentru această informare.

4.3.4 Although a subject is not obliged to give his/her reason(s) for withdrawing prematurely from a trial, the investigator should make a reasonable effort to ascertain the reason(s), while fully respecting the subject`s rights.

4.3.4 Un subiect nu este obligat să comunice motivul deciziei sale de a se retrage din studiu; investigatorul trebuie să facă efortul corespunzător pentru a afla acest motiv respectînd întru totul drepturile subiectului.

4.4 COMMUNICATION WITH IRB/IEC

4.4 COMUNICAREA cu CNE

4.4.1 Before initiating a trial, the investigator/institution should have written and dated approval/favourable opinion from the IRB/IEC for the trial protocol, written informed consent form, consent form updates, subject recruitment procedures (e.g., advertisements), and any other written information to be provided to subjects.

4.4.1 Înainte de începerea studiului, investigatorul/instituția trebuie să posede aprobarea CNE scrisă şi cu precizarea datei de emitere; aprobarea se referă la protocolul studiului, formularul pentru consimțământul informat, formularul actualizat de consimțământ, procedura de recrutare a subiecților (ex. prin anunțuri), şi orice informație scrisă care va fi oferită subiecților.

4.4.2 As part of the investigator`s/ institution`s written application to the IRB/IEC , the investigator/ institution should provide the IRB/IEC with a current copy of the Investigator`s Brochure. If the Investigator`s Brochure is updated during the trial, the investigator/ institution should supply a copy of the updated Investigator`s Brochure to the IRB/IEC.

4.4.2 Investigatorul/instituția trebuie să prezinte CNE copia actualizată a Broşurii Investigatorului ca parte a solicitării scrise făcute de investigator/instituție CNE. Dacă Broşura Investigatorului este actualizată în cursul studiului, investigatorul/instituția trebuie să prezinte CNE o copie a actualizării Broşurii Investigatorului.

4.4.3 During the trial the investigator/ institution should provide to the IRB/IEC all documents subject to review.

4.4.3 În cursul studiului, investigatorul/instituția trebuie să prezinte CNE toate documentele care constituie subiect de apreciere din partea acestuia.

4.5 COMPLIANCE WITH PROTOCOL

4.5. RESPECTAREA PROTOCOLULUI

4.5.1 The investigator/ institution should conduct the trial in compliance with the

4.5.1 Investigatorul/instituția trebuie să desfăşoare studiul cu respectarea

protocol ageed to by the sponsor aand, if required, by the regulatory authority(ies) and wich was given approval/favourable opinion by the IRB/IEC. The investigator/ institution and the sponsor should sign the protocol, or an alternative contract, to confirm agreement.

protocolului aprobat de sponsor şi de autoritățile legale şi pentru care s-a obținut aprobarea CNE. Investigatorul /instituția şi sponsorul trebuie să semneze protocolul sau un contract alternativ pentru a confirma acordul părților.

4.5.2 The investigator should not implement any deviation from, or changes of the protocol without agreement by the sponsor and prior review and documented approval/favourable opinion from the IRB/IEC of an amendment, except where necessary to eliminate an immediate hazard(s) to trial subjects, or when the change(s) involves only logistical or administrative aspects of the trial (e.g., change in monitor(s), change of telephone number(s)).

4.5.2 Investigatorul nu trebuie să facă nici o abatere sau modificare de la protocol fără acordul sponsorului şi înainte de a primi aprobarea CNE exprimată pe baza aprecierii amendamentului, cu excepția situațiilor în care este necesară eliminarea imediată a riscului pentru subiecți sau cînd modificările implică numai aspecte de logistică sau administrative ale studiului (ex. schimbarea numărului de telefon).

4.5.3 The investigator, or person designated by the investigator, should document and explain any deviation from the approved protocol.

4.5.3 Investigatorul sau persoana împuternicită de investigator trebuie să documenteze şi să explice orice abatere de la protocolul aprobat.

4.5.4 The investigator may implement a deviation from, or a change of, the protocol to eliminate an immediate hazard(s) to trial subjects without prior IRB/IEC approval/favourable opinion. As soon as possible, the implemented deviation or change, the reasons for it, and, if appropriate, the proposed protocol amendment(s) should submitted:

(a) to the IRB/IEC for review and approval/favourable opinion;

(b) to the sponsor for agreement and, if required;

(c) to the regulatory authority (ies).

4.5.4 Investigatorul poate efectua o abatere de la protocol sau o modificare a acestuia în scopul eliminării riscului pentru subiecți, fără aprobarea prealabilă a CNE. Cît de curînd după efectuarea acestei abateri sau modificări, trebuie ca justificarea ei şi, dacă este cazul, amendamentul propus pentru protocol, să fie depuse la:

(a) CNE pentru verificare şi pentru a se obține aprobarea;

(b) la sponsor pentru acord;

(c) la autoritățile legale.

4.6 INVESTIGATIONAL PRODUCT(s)

4.6.1 Responsibility for investigational product(s) accountability at the trial site(s) rests with the investigator/ institution.

4.6.2 Where allowed/required, the investigator/institution may/should assign some or all of the investigator`s/institution`s duties for investigational produc(s) accountability at the trial site(s) to an appropriate pharmacist or another appropriate individual who is under the supervision of the investigator/institution.

4.6.3 The investigator/ institution and/or a pharmacist or other appropriate individual, who is designated by the investigator/ institution, should maintain records of the product`s delivery to the trial site, the inventory at the site, the use by each subject, and the return to the sponsor or alternative disposition of unused product(s). These records should include dates quantities batch/serial numbers, expiration dates (if applicable), and the unique code numbers assigned to the investigational product(s) and trial subjects. Investigators should maintain records that document adequately that the subjects were provided the doses specified by the protocol and reconcile all investigational product(s) received from the sponsor.

4.6.4 The investigational product(s) should be stored as specified by the sponsor (see 5.13.2 and 5.14.3) and in

4.6 PRODUSUL INVESTIGAT

4.6.1 Responsabilitatea pentru ținerea evidenței produsului investigat, la locul studiului, aparține investigatorului /instituției.

4.6.2 În cazul în care este permis/prevăzut, investigatorul /instituția poate/trebuie să investească un farmacist sau o altă persoană potrivită pentru această sarcină, care să fie sub supravegherea investigatorului /instituției pentru o parte sau pentru toate obligațiile sale privind evidența produsului investigat la locul studiului.

4.6.3 Investigatorul/instituția şi/sau un farmacist sau altă persoană potrivită, care este numită de investigator /instituție, trebuie să păstreze înregistrarea distribuției produsului la locul studiului, inventarul la locul respectiv, utilizarea produsului de către subiect şi returnarea produsului nefolosit sponsorului sau la altă destinație dacă aceasta a fost prevăzută. Aceste înregistrări trebuie să includă datele, cantitățile, numărul şarjei/seriei, data expirării(dacă este cazul) şi numerele de cod unic destinat produsului investigat şi subiecților studiului. Investigatorii trebuie să păstreze înregistrările care să dovedească adecvat că li s-au administrat subiecților dozele precizate în protocol şi că datele cuprinse corespund întregului produs de investigat primit de la sponsor.

4.6.4 Produsul investigat trebuie stocat conform precizărilor sponsorului (a se vedea 5.13.2 şi 5.14.3) şi în

acoordance with applicable regulatory requirement(s).

4.6.5 The investigator should ensure that the investigational product(s) are used only in accordance with the approved protocol.

4.6.6 The investigator, or person designated by the investigator /institution, should explain the correct use of the investigational product(s) to each subject and should check , at intervals appropriate for the trial, that each subject is following the instructions properly.

4.7 RANDOMIZATION PROCEDURES and UNBLINDING

The investigator should follow the trial`s randomization procedures, if any, and should ensure that the code is broken only in accordance with the protocol. If the trial is blinded, the investigator should promptly document and explain to the sponsor any premature unblinding (e.g., accidental unblinding, unblinding due to a serious adverse event) of the investigational product(s).

4.8 INFORMED CONSENT of TRIAL SUBJECTS

4.8.1 In obtaining and documenting informed consent, the investigator should comply with the applicable regulatory requirement(s), and should adhere to GCP and to the ethical

concordanță cu reglementările legale în vigoare.

4.6.5 Investigatorul trebuie să garanteze că produsul investigat este folosit numai în concordanță cu protocolul aprobat.

4.6.6 Investigatorul, sau persoana numită de investigator/instituție trebuie să explice fiecărui subiect modul corect de utilizare a produsului investigat şi trebuie să controleze la intervale adecvate, în funcție de studiu, dacă fiecare subiect respectă exact instrucțiunile.

4.7 PROCEDURI de RANDOMIZARE şi de DEZVĂLUIRE a CODULUI

Investigatorul trebuie să urmărească procedurile de randomizare, dacă există, şi să garanteze că dezvăluirea codului se face numai în concordanță cu protocolul. Dacă studiul este "orb", investigatorul trebuie să argumenteze cu documente şi să explice sponsorului prompt orice dezvăluire prematură a codului produsului investigat (ex. accidentală sau în cursul unui eveniment advers).

4.8 CONSIMȚĂMÂNTUL SUBIECTULUI STUDIULUI OBȚINUT DUPĂ INFORMARE

4.8.1 În obținerea şi înregistrarea consimțământului informat, investigatorul trebuie să respecte reglementările legale în vigoare. Obținerea şi înregistrarea

principles that have their origin în the Declaration of Helsinki. Prior to the beginning of the trial, the investigator should have the IRB/IEC`s written approval/favourable opinion of the written informed consent form and other written information to be provided to subjects.

consimțământului trebuie să fie în concordanță cu Regulile pentru Buna Practică în Studiul Clinic şi cu principiile etice care-şi au originea în Declarația pentru drepturile omului de la Helsinki. Înainte de începerea studiului, investigatorul trebuie să obțină aprobarea CNE exprimată în scris privind consimțământul informat şi oricare alte informații transmise subiecților.

4.8.2 The written informed consent form and any other written information to be provided to subjects should be revised whenever important new information becomes available that may be relevant to the subject`s consent. Any revised written informed consent form, and written information should receive the IRB/IEC`s approval/favourable opinion in advance of use. The subject`s or the subject`s legally acceptable representative should be informed in a timely manner if new information becomes available that may be relevant to the subject`s willingness to continue participation in the trial. The communication of this information should be documented.

4.8.2 Trebuie să se facă reactualizarea consimțământului exprimat în scris după informare şi a tuturor informatiilor scrise destinate subiecților ori de câte ori sunt informații noi care pot fi importante pentru consimțământul subiectului. Orice revizuire a formularului de consimțământ informat şi a informațiilor scrise trebuie să obțină aprobarea înainte de a fi folosite. Subiectul sau reprezentantul său legal acceptat trebuie înştiințat la timp dacă apare vre-o informație care să influențeze dorința subiectului de a-şi continua participarea la studiu. Comunicarea acestei informații trebuie consemnată într-un document.

4.8.3 Neithet the investigator, nor the trial staff, should coerce or unduly influence a subject to participate or to continue to participate in a trial.

4.8.3 Nici investigatorul, nici echipa studiului nu trebuie să constrângă sau să influențeze incorect un subiect să participe sau să-şi continue participarea la studiu.

4.8.4 None of the oral and written information concerning the trial, including the written informed consent form, should contain any language that causes the subject or the subject`s legally acceptable representative to

4.8.4 Informațiile scrise sau verbale privind studiul, inclusiv formularul consimțământului informat, nu trebuie să conțină un limbaj care să determine subiectul sau reprezentantul său legal acceptat să renunțe la vreun drept legal sau care ar rezulta din neglijența

waive any legal rights, or that releases or appeases to release the investigator, the institution, the sponsor, or their agents from liability for negligence.

investigatorului, a instituției, a sponsorului sau a agenților lor.

4.8.5 The investigator, or a person designated by the investigator, should fully inform the subject or, if the subject is unable to provide informed consent, the subject`s legally acceptable representative, of all pertinent aspects of the trial including the written information given approval/favourable opinion by the IRB/IEC.

4.8.5 Investigatorul sau persoana numită de investigator trebuie să informeze complet subiectul sau, dacă acesta nu este capabil să-şi exprime consimțământul după informare, reprezentantul legal acceptat al subiectului, privind toate aspectele importante despre studiu, cuprinzând informația scrisă dată, aprobată de CE.

4.8.6 The language used in the oral and written information about the trial, including the written informed consent form, should be as non-technical as practical and should be understandable to the subject or the subject`s legally acceptable representative and the impartial witness, where applicable.

4.8.6 Limbajul folosit pentru informațiile despre studiu oferite în scris sau verbal, incluzând formularul pentru consimțământul informat, trebuie să fie atât ne-tehnic cât şi practic şi trebuie să fie inteligibil pentru subiect sau pentru reprezentantul legal acceptat al acestuia şi pentru martorul imparțial, atunci când este cazul.

4.8.7 Before informed consent may be obtained, the investigator, or a person designated by the investigator, should provide the subject or the subject`s legally acceptable reprezentative ample time and opportunity to inquire about details of the trial and to decide whether or not to participate in the trial. All questions about the trial should be answered to the satisfaction of the subject or the subject`s legally acceptable reprezentative.

4.8.7 Înainte de obținerea consimțământului informat, investigatorul sau persoana numită de acesta trebuie să acorde subiectului sau reprezentantului său legal acceptat timp suficient şi ocazia de a se informa despre detaliile privind studiul şi de a decide participarea sau neparticiparea sa la studiu. Toate întrebările despre studiu trebuie să primească răspunsuri astfel încât subiectul sau reprezentantul său legal să fie mulțumit.

4.8.8 Prior to subject`s participation in the trial, the written informed consent form should be signed and personaly dated by the subject, or the subject`s legally acceptable representative, and by

4.8.8 Înainte de participarea subiectului la studiu, formularul scris al consimțământului informat trebuie semnat şi datat personal de subiect sau reprezentantul legal al acestuia şi persoana care a efectuat informarea în

the person who conducted the informed consent discussion.

4.8.9 If the subject is unable to read or if legally acceptable representative is unable to read, an impartial witness should be present during the entire informed consent discussion. After the written informed consent form and other written information to be provided to subjects, is read and explained to the subject or the subject`s legally acceptable representative, and after the subject or the subject`s legally acceptable representative has orally consented to the subject`s participation in the trial and, if capable of doing so, has signed and personally dated the informed consent form, the witness should also sign and personally date the consent form. By signing the consent form, the witness attests that the information in the consent form and any other written information was accurately explained to, and apparently understood by, the subject or the subject`s legally acceptable representative, and that informed consent was freely given by the subject`s or the subject`s legally acceptable representative.

4.8.10 Both the informed consent discussion and the written informed consent form and any other written information to be provided to subjects should include explanations of the following:

(a) that the trial involves research.
(b) the purpose of the trial.
(c) the trial treatment(s) and the probability for random assignment to each treatment.

cursul discuției cu subiectul/ reprezentantul legal.

4.8.9 Dacă un subiect/reprezentantul legal al acestuia nu este capabil să citească, un martor imparțial trebuie să fie prezent la discuția în cursul căreia se face informarea. După ce formularul de consimțământ informat şi toate celelalte informații scrise destinate subiectului sunt citite şi explicate subiectului sau reprezentantului său legal şi după ce subiectul sau reprezentantul său legal îşi exprimă verbal consimțământul de participare a subiectului la studiu, el semnează şi scrie personal data pe formularul de consimțământ dacă este capabil să facă aceasta, de asemenea martorul trebuie să semneze şi să scrie personal data pe formularul respectiv. Prin semnarea documentului de consimțământ, martorul atestă că informația din formularul de consimțământ şi toate celelalte informații au fost corect explicate subiectului/reprezentantului legal şi înțelese de acesta şi că subiectul/reprezentantul legal al subiectului şi-a exprimat liber consimțământul de participare la studiu.

4.8.10 Atât discuția pentru consimțământul după informare cât şi formularul scris pentru consimțământul informat şi toate celelalte informații scrise prezentate subiectului trebuie să includă explicarea următoarelor:

(a) că studiul constituie o cercetare;
(b) obiectivul studiului;
(c) tratamentul în cursul studiului şi posibilitatea de randomizare a fiecărui tratament;

(d) the trial procedures to be followed, including all invasive procedures.

(e) the subject`s responsibilities.
(f) those aspects of the trial that are experimental.
(g) the reasonably foreseeable risks or inconveniences to the subject and, when applicable, to an embryo, fetus, or nursing infant.
(h) the reasonably expected benefits. When there is no intended clinical benefit to the subject, the subject should be made aware of this

(i) the alternative procedure(s) or course(s) of treatment that may be available to the subject, and their important potential benefits and risks.
(j) the compensation and/or treatment available to the subject`s in the event trial-related injury.
(k) the anticipated prorated payment, if any, to the subject for participating in the trial.
(l) the anticipated expenses, if any, to the subject for participating in the trial.
(m) that the subject`s participation in the trial is voluntary and the subject may refuse to participate or withdraw from the trial, at any time, without penalty or loss of benefits to which the subject is otherwise entitled.
(n) that the monitor(s), the auditor(s), the IRB/IEC, and the regulatory authority(ies) will be granted direct access to the subject`s original medical records for verification of clinical trial proce-

(d) procedurile de studiu care trebuie urmărite, inclusiv toate procedurile invazive;

(e) responsabilităţile subiectului,
(f) acele aspecte ale studiului care sunt experimentale;
(g) riscurile previzibile sau inconvenientele pentru subiecţi şi, când este cazul, pentru embrion, făt, nou-născut;
(h) beneficiile prevăzute; când nu se intenţionează asigurarea unor beneficii pentru subiect acesta trebuie atenţionat asupra acestui aspect;
(i) alternativele de proceduri sau de desfăşurare a tratamentului care pot fi folosite pentru subiect şi potenţialul lor risc şi beneficiu;

(j) compensarea şi/sau tratamentul disponibile pentru subiect în eventualitatea unei afectări în legătură cu studiul;
(k) eşalonarea unei recompense prevăzute, dacă există, pentru subiectul care participă la studiu;
(l) cheltuiala prevăzută, dacă există, pentru participarea subiectului la studiu;
(m) că participarea subiectului la studiu este voluntară şi că subiectul poate refuza să participe la studiu sau poate să se retragă în orice moment, fără a suferi repercusiuni sau să piardă beneficiile cu care este investit;
(n) că monitorul(ii), persoana(ele) care efectuiază auditul, CE şi autoritatea legală vor avea garantat accesul direct la înregistrările medicale originale ale subiectului pentru verificarea

dures and/or data without violating the confidentiality or the subject, to the extent permitted by the applicable laws and that, by signing a written informed consent form, the subject or the subject`s legally acceptable representative is authorizing such access.

(o) that records identifying the subject will be kept confidential and, to the extent permitted by the applicable laws and/or regulations, will not be made publicly available. If the results of the trial are published, the subject`s identify will remain confidential.

(p) that the subject or the subject`s legally acceptable representative will be informed in a timely manner if information becomes available that may be relevant to the subject`s willingness to continue participation in the trial.

(q) the person(s) to contact for further information regarding the trial and the rights of trial subjects, and whom to contact in the event of trial–related injury.

(r) the foreseeable circumstances and/or reasons under which the subject`s participation in the trial may be terminated.

(s) the expected duration of the subject`s participation in the trial.

(t) the approximate number of subjects involved in the trial.

procedurilor în studiul clinic şi/sau datelor, fără a viola confidenţialitatea subiectului, cu respectarea legilor în vigoare şi a reglementărilor şi că prin semnarea formularului scris de consimţământ informat, subiectul sau reprezentantul său legal autorizează acest acces;

(o) că înregistrările care identifică subiectul vor fi păstrate confidenţial şi că, în conformitate cu legile/reglementările în vigoare, nu sunt făcute cunoscute public. Dacă rezultatele studiului sunt publicate, identitatea subiectului va rămâne confidenţială;

(p) că subiectul sau reprezentantul său legal va fi informat la timp dacă apare vre-o informaţie care să fie importantă pentru decizia acestuia de a continua participarea la studiu;

(q) persoana cu care trebuie luată legătura pentru alte informaţii privind studiul şi drepturile subiectului şi cine trebuie anunţat în cazul unui eveniment legat de afectarea subiectului, în legătură cu studiul;

(r) circumstanţele prevăzute şi/sau motivele pentru care participarea subiectului poate fi oprită.

(s) estimarea duratei participării subiectului la studiu;

(t) aprecierea numărului aproximativ de subiecţi incluşi în studiu.

4.8.11 Prior to participation in trial, the subject`s legally acceptable representative should receive a copy of the signed and dated written informed consent form and any other written information provided to the subject. During a subject`s participation in the trial, the subject or the subject`s legally acceptable representative should receive a copy of the signed and dated consent form updates and a copy of any amendments to the written information provided to subjects.

4.8.11 Înainte de a participa la studiu, subiectul sau reprezentantul legal al acestuia trebuie să primească o copie a formularului consimțământului informat, semnat şi datat şi oricare altă informație predată subiecților. În cursul participării subiectului la studiu, subiectul sau reprezentantul său legal trebuie să primească o copie semnată şi datată a formularului de consimțământ actualizat şi o copie a fiecărui amendament al informațiilor scrise date subiecților.

4.8.12 When a clinical trial (therapeutic or non-therapeutic) includes subjects who can only be enrolled in the trial with the consent of the subject`s legally acceptable representative (e.g., minors, or patients with severe dementia), the subject should be informed about the trial to the extent compatible with the subject`s understanding and, if capable, the subject should sign and personally date the written informed consent.

4.8.12 Când studiul clinic cu sau fără beneficiu terapeutic include subiecți care pot fi înrolați în studiu numai pe baza consimțământului reprezentantului legal al subiectului (ex. minori sau bolnavi cu demență severă), subiectul trebuie să fie informat despre studiu cu noțiuni compatibile cu capacitatea acestuia de înțelegere şi, dacă este capabil, şi acesta însuşi trebuie să semneze şi să scrie data pe formularul de consimțământ scris după informare.

4.8.13 Except as described in 4.8.14, a non-therapeutic trial (i.e. a trial in which there is no anticipated direct clinical benefit to the subject), should be conducted in subjects who personally give consent and who sign and date the written informed consent form.

4.8.13 Exceptând cele prevăzute în pct. un studiu fără beneficiu terapeutic (un studiu în care nu se anticipează un beneficiu pentru subiect), trebuie desfăşurat pe subiecți care-şi exprimă singuri consimțământul şi care semnează şi scriu data pe documentul de consimțământ informat.

4.8.14 Non-therapeutic trials may be conducted in subjects with consent of a legally acceptable representative provided the following conditions are fulfilled:

(a) the objectives of the trial can not

4.8.14 Studiile fără beneficiu terapeutic pot fi desfăşurate cu includerea subiecților pentru care consimțământul a fost obținut de la reprezentanții legali ai acestora când sunt îndeplinite următoarele condiții:

(a) obiectivele studiului nu pot fi

be met by means of a trial in subjects who can give informed consent personally.

(b) the foreseeable risks to the subjects are low.
(c) the negative impact on the subject`s well-being is minimized and low.
(d) the trial is not prohibited by law.
(e) the approval/favourable opinion of the IRB/IEC is expressly sought on the inclusion of such subjects, and the written approval/ favourable opinion covers this aspect.

Such trials, unless an exception is justified, should be conducted in patients having a disease or condition for which the investigational product is intended. Subjects in these trials should be particularly closely monitored and should be withdrawn if they appear to be unduly distressed.

4.8.15 In emergency situation, when prior consent of the trial subject is not possible, the consent of the subject`s legally acceptable representative, if present, should be requested. When prior consent of the subject is not possible, and the subject`s legally acceptable representative is not available, enrolment of the subject should require measures described in the protocol and/or elsewhere, with documented approval/favourable opinion by the IRB/IEC; to protect the rights, safety and well-being of the subject and to ensure compliance with applicable regulatory requirements. The subject or the subject`s legally acceptable representative should be informed about the trial as soon as possible and consent

realizate prin metode de cercetare incluzând subiecți care-și pot exprima personal consimțământul;
(b) riscul previzibil pentru subiecți este redus;
(c) impactul asupra stării de bine a subiectului este redus la minimum posibil;
(d) studiul nu contravine legislației în vigoare;
(e) aprobarea CE este dată în special pentru includerea unor astfel de subiecți, şi aprobarea şi aspectul este precizat în mod explicit.

Astfel de studii, în afara unor excepții justificate, trebuie desfăşurate cu pacienți având afecțiuni sau care sunt în situații pentru care este prevăzut produsul. În aceste studii subiecții trebuie monitorizați cu atenție şi trebuie excluşi dacă, aparent, sunt mai afectați.

4.8.15 În situații de urgență, când nu poate fi obținut consimțământul prealabil al subiectului, trebuie cerut consimțământul reprezentantului său legal, dacă este prezent. Dacă nu poate fi obținut în prealabil consimțământul subiectului şi nici nu este prezent reprezentantul legal al acestuia, includerea subiectului în studiu necesită respectarea măsurilor descrise în protocol şi/sau în alte acte pentru care s-a obținut documentul de aprobare a CE, pentru protecția drepturilor, siguranței şi stării de bine a subiectului şi respectarea reglementărilor legale în vigoare. Subiectul sau reprezentantul legal al acestuia trebuie informat despre studiu cât mai curând posibil şi trebuie obținut

to continue and other consent as appropriate (see 4.8.10) should be requested.

consimțământul de a continua studiul sau alt consimțământ dacă este adecvat (a se vedea 4.8.10).

4.9 Records and Reports

4.9.1 The investigator should ensure the accuracy, completeness, legibility, and timeliness of the data reported to the sponsor in the CRF`s and in all required reports.

4.9 Înregistrarea şi raportarea

4.9.1 Ivestigatorul trebuie să asigure că datele pe care le trimite sponsorului în formularul de raportare a cazului ca şi toate rapoartele necesare sunt corecte, complete, inteligibile şi transmise la timp.

4.9.2 Data reported on the CRF, that are derived from sourse documents, should be consistent with the sourse documents or the discrepancies should be explained

4.9.2 Datele raportate prin formularul de raportare a cazului, care rezultă din documentele sursă, trebuie să fie în conformitate cu documentele sursă iar dacă există diferențe, acestea trebuie explicate.

4.9.3 Any change or correction to a CRF should be dated, initiated, and explained (if necessary) and should not obscure the original entry (i.e. an audit trail sould be maintained); this applies to both written and electronic changes or corrections (see 5.18.4(n)). Sponsors should provide guidance to investigators or the investigators` designated representatives on making such corrections. Sponsors should have written procedures to assure that chages made by sponsor`s designated representatives are documented, are necessary, and are endorsed by the investigator. The investigator should retain records of the changes and corrections.

4.9.3 Orice schimbare sau corecție a formularului de raportare a cazului trebuie datată, iscălită (cu inițiale) şi explicată (dacă este necesar) şi nu trebuie să mascheze înregistrarea originală (inițială) (ex. trebuie păstrată o verificare audit); aceasta este valabilă atât pentru modificările sau corecțiile scrise cât şi pentru cele electronice (a se vedea 5.18.4). Sponsorul trebuie să dea investigatorilor şi/sau reprezentanților numiți ai investigatorilor un ghid privind efectuarea acestor corecții. Sponsorii trebuie să aibă proceduri scrise prin care să garanteze că modificările sau corecțiile din formularul de raportare a cazului făcute de reprezentantul numit al sponsorului sunt documente, necesare şi sunt susținute şi de investigator. Ivestigatorul trebuie să păstreze înregistrările modificărilor şi corecțiilor.

4.9.4 The investigator /institution should maintain the trial documents as specified in Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial (se 8.) and as required by the applicable regulatory requirement(s). The investigator/ institution should take measures to prevent accidental or premature destruction of these documents.

4.9.4 Investigatorul/instituția trebuie să mențină documentele studiului așa cum se precizează în reglementările legale în vigoare. Investigatorul/instituția trebuie să ia măsuri pentru a preveni distrugerea accidentală sau prematură a acestor documente.

4.9.5 Essential documents should be retained for at least 2 years after the last approval of a marketing application in an ICH region and until there are no pending or contemplated marketing applications in an ICH region or at least 2 years have elapsed since the formal discontinuation of clinical development of the investigational product. These documents should be retained for a longer period however if required by the applicable regulatory requirements or by an agreement with the sponsor. It is responsibility of the sponsor to inform the investigator/institution as to when these documents no longer need to be retained (see 5.5.12).

4.9.5 Documentele esențiale trebuie păstrate cel puțin 7 ani după obținerea autorizației de punere pe piață a produsului, dar nu mai mult de 15 ani de la terminarea sau oprirea studiului pentru produsul investigat.

Aceste documente trebuie menținute pentru o peroadă mai lungă dacă aceasta este impusă printr-o înțelegere cu sponsorul. Este responsabilitatea sponsorului să informeze investigatorul/instituția privind durata de păstrare a acestor documente (a se vedea 5.5.12).

4.9.6 The financial aspects of the trial should be documented in an agreement between the sponsor and the investigator/institution.

4.9.6 Aspectele financiare ale studiului trebuie documentate conform înțelegerii dintre sponsor şi investigator/instituție.

4.9.7 Upon request of the monitor, auditor, IRB/IEC, or regulatory authority, the investigator/institution should make available for direct access all requested trial-related records.

4.9.7 La solicitarea monitorului, persoanei care efectuează auditul, CE sau autorităților legale, investigatorul/ instiția trebuie să pună la dispoziție pentru acces direct toate înregistrările privind studiul, care sunt cerute.

4.10 Progress Reports

4.10.1 The investigator should submit written summaries of the trial status to the IRB/IEC annually, or more frequently, if requested by the IRB/IEC.

4.10 Rapoartele de desfăşurare

4.10.1 Investigatorul trebuie să prezinte CE un raport privind situația studiului, anual sau mai frecvent dacă este cerut de CE.

ICH Guideline for Good Clinical Practice

4.10.2 The investigator should promptly provide written reports to the sponsor, the IRB/IEC (see 3.3.8) and, where applicable, the institution on any changes significantly affecting the conduct of the trial, and/or increasing the risk to subjects.

4.11 Safety Reporting

4.11.1 All serious adverse events (SAEs) should be reported immediately to the sponsor except for those SAEs that the protocol or other document (e.g., Investigator`s Brochure) identifies as not needing immediate reporting. The immediate report should be followed promptly by detailed, written reports. The immediate and follow-up reports should identify subjects by unique code numbers assigned to the trial subjects rather than by the subjects`names, personal identification numbers, and/or addresses. The investigator should also comply with the applicable regulatory requirement(s) related to the reporting of unexpected serious adverse drug reactions to the regulatory authority(ies) and/or the IRB/IEC.

4.11.2 Adverse events and/or laboratiry abnormalities identified in the protocol as critical to safety evaluations should be reported to the sponsor according to the reporting requirementss and within the periods specified by the sponsor in theprotocol.

4.11.3 For reported deaths, the investigator should supply the sponsor and the IRB/IEC with any additional requested information (e.g., autopsy reports and terminal medical reports).

Regulile pentru buna practică în studiul clinic

4.10.2 Investigatorul trebuie să prezinte promt sponsorului, CE (a se vedea 3.3.8) şi, când este prevăzut, şi instituției, un rezumat scris al etapei studiului şi informări privind orice modificare semnificativă care afectează desfăşurarea studiului şi/sau creşte riscul subiecților.

4.11 Raportare privind siguranța

4.11.1 Toate reacțiile adverse grave (RAG) trebuie raportate imediat sponsorului exceptând acele reacții adverse grave pentru care protocolul sau alt document (ex. Broşura Investigatorului) precizează că nu este necesară raportarea imediată. Raportarea imediată trebuie să fie urmată prompt de un raport scris detaliat. Raportarea imediată şi cele care le urmează trebuie să identifice subiectul în special prin numărul unic de cod dat subiectului în studiu şi mai puțin prin numele lui, numărul de identificare ca persoană şi/sau adresă. Investigatorul trebuie de asemenea să respecte reglementările în vigoare privind rapotarea reacțiilor adverse grave şi neaşteptate către autoritățile legale şi CE.

4.11.2 Evenimentele adverse şi/sau rezultatele anormale de laborator precizate prin protocol că prezintă un risc pentru siguranța evaluărilor trebuie să fie raportate sponsorului în concordanță cu cerințele de raportare şi în perioada de timp precizată de sponsor în protocol.

4.11.3 Pentru raportarea decesului trebuie transmise informații suplimentare sponsorului şi CE împreună cu o serie de informații adiționale care se impun (ex. raportul autopsiei şi raportul medical final).

4.12 Premature Termination or Suspension of a Trial

If the trial premature terminated or suspended for any reason, the investigator/institution should promptly inform the trial subjects, should assure appropiate therapy and follow-up for the subjects, and, where required by the applicable regulatory requirement(s), should inform the regulatory authority(ies). In addition:

4.12.1 If the investigator terminates or suspends a trial without prior agreement of the sponsor, the investigator should inform the institution where applicable, and the investigator/institution should provide the sponsor and the IRB/IEC a detailed written explanation of the termination or suspension.

4.12.2 If the sponsor terminated or suspends a trial (se 5.21), the investigator should promptly inform the institution where applicable and the investigator/institution should promptly inform the IRB/IEC and provide the IRB/IEC a detailed written explanation of the termination or suspension.

4.12.3 If the IRB/IEC terminates or suspends its approval/favourable opinion of a trial (see 3.1.2.and 3.3.9), the investigator should inform the institution where applicable and the investigator/institution should promptly notify the sponsor and provide the sponsor with a detailed written explanation of the termination or suspension.

4.12 Oprirea prematură a studiului sau suspendarea studiului

Dacă studiul este oprit prematur sau suspendat dintr-un anumit motiv, investigatorul/instituția trebuie să informeze cu promptitudine subiecții studiului, trebuie să asigure terapia potrivită şi să supravegheze ulterior subiecții şi trebuie să informeze autoritățile legale.

4.12.1 Dacă investigatorul opreşte sau suspendă studiul fără acordul prealabil al sponsorului, investigatorul trebuie să informeze instituția, unde este cazul, iar investigatorul/instituția trebuie să informeze prompt sponsorul şi CE şi trebuie să predea sponsorului şi CE o explicație scrisă detaliată privind oprirea sau suspendarea respectivă.

4.12.2 Dacă sponsorul opreşte sau suspendă studiul (a se vedea 5.21), investigatorul trebuie să informeze prompt instituția, când este cazul, şi investigatorul/instituția trebuie să informeze prompt CE şi să prezinte CE o explicație scrisă detaliată privind terminarea sau suspendarea respectivă.

4.12.3 Dacă CE delimitează sau suspendă aprobarea privind studiul (a se vedea 3.1.2 şi 3.3.9), investigatorul trebuie să informeze instituția, când este cazul, şi investigatorul/instituția trebuie să informeze prompt sponsorul şi să-i prezinte acestuia în scris explicații detaliate privind oprirea sau suspendarea studiului.

4.13 Final Report(s) by Investigator

Upon completion of the trial, the investigator, where applicable, should inform the institution; the investigator/institution should provide the IRB/IEC with a summary of the trial`s outcome, and the regulatory authority(ies) with any reports required.

4.13 Raportul final al Investigatorului

După efectuarea studiului, dacă este cazul, investigatorul trebuie să informeze instituția; investigatorul/ instituția trebuie să predea CE un sumar al rezultatelor studiului şi autorității(lor) legale raportul cerut de acestea.

5. SPONSOR

5.1 Quality Assurance and Quality Control

5.1.1 The sponsor is responsible for implementing and maintainind quality assurance and quality control systems with written SOP`s to ensure that trials are conducted and data are generated, documented (recorded), and reported in compliance with the protocol, GCP, and the applicable regulatory requirement(s).

5. SPONSORUL

5.1 Asigurarea calității şi controlul calității

5.1.1 Sponsorul este responsabil de implementarea şi asigurarea menținerii calității şi a sistemelor de control al calității, cu proceduri standard de lucru scrise care să garanteze că tot ce se execută şi anume desfăşurarea studiului, obținerea datelor, înscrierea (înregistrarea) şi raportarea lor se face în deplină concordanță cu protocolul, Regulile pentru Buna Practică în Studiul Clinic şi cu reglementările legale în vigoare.

5.1.2 The sponsor is responsible for securing agreement from all involved parties to ensure direct access (see 1.21) to all trial-related sites, source data/documents, and reports for the purpose of monitoring and auditing by the sponsor, and inspecting by domestic and foreign regulatory authorities.

5.1.2 Sponsorul este responsabil pentru garantarea aprobării privind asigurarea accesului direct al tuturor părților implicate (a se vedea 1.21) la toate locurile studiului, date/documente surse şi rapoarte în scopul monitorizării şi efectuării auditului de către sponsor şi a inspecției de către autoritățile legale proprii sau străine.

5.1.3 Quality control should be applied to each stage of data handling to ensure that all data are reliable and have been processed correctly.

5.1.3 Controlul calității trebuie să fie practicat în fiecare etapă de manipulare a datelor pentru a asigura că toate datele sunt corecte şi au fost procesate corect.

5.1.4 Agreements, made by the sponsor with the investigator/institution and any other parties involved with the clinical trial, should be in writing, as part of the protocol or in a separate agreement.

5.1.4Acordurile sponsorului cu investigatorul şi cu alte părți implicate în studiu clinic trebuie să fie făcute în scris, ca o parte din protocol sau ca o înțelegere separată.

5.2Contract Research Organization (CRO)

5.2.1 A sponsor may transfer any or all of the sponsor`s trial-related duties and functions to a CRO, but the ultimate responsibility for the quality and integrity of the trial data always resides with the sponsor. The CRO should implement quality assurance and quality control.

5.2 Organizația de cercetare prin contract (OCC)

5.2.1 Un sponsor poate să transfere oricare sau toate îndatoririle sale şi funcțiile unei OCC, dar responsabilitatea finală pentru calitatea şi integritatea datelor studiului îi revine totdeauna sponsorului. OCC trebuie să implementeze asigurarea calității şi controlul calității.

5.2.2 Any trial-related duty and function that is transferred to and assumed by a CRO should be specified in writing.

5.2.2 Orice îndatorire legată de studiu şi orice funcție care este transferată OCC şi asumată de aceasta trebuie precizată în scris.

5.2.3 All trial-related duties and function not specifically transferred to and assumed by a CRO are retained by the sponsor.

5.2.3 Orice îndatorire legată de studiu şi funcție transferată nespecific şi neasumată de OCC rămâne ca fiind a sponsorului.

5.2.4 All references to a sponsor in this guideline also apply to a CRO to the extent that a CRO has assumed the trial-related duties and functions of a sponsor.

5.2.4 Toate referirile la sponsor cuprinse de acest document sunt aplicabile şi OCC în cazul în care OCC şi-a asumat în studiu îndatoriri şi funcții care ar fi aparținut sponsorului.

5.3 Medical Expertise

The sponsor should designate appropriately qualified medical personnel, who will be readily available to advise on trial-related medical questions or problems. If necessary, outside consultant(s) may be appointed for this purpose.

5.3 Expertiza medicală

Sponsorul trebuie să numească personal medical calificat care va fi gata pregătit să răspundă problemelor şi întrebărilor medicale privind studiul. Dacă este necesar, în acest scop pot fi propuşi consultanți din afară.

5.4 Trial Design

5.4.1 The sponsor should utilize qualified individuals (e.g., biostatisticians, clinical pharmacologists, and physicians) as appropriate, throughout all stages of the trial process, from designing the protocol and CRFs and planning the analyses to analyzing and preparing interim and final clinical trial reports.

5.4 Proiectarea studiului

5.4.1 Sponsorul trebuie să folosească persoane calificate (ex. biostatisticieni, specialişti în farmacologia clinică şi alți medici) dacă este cazul, in cursul tuturor etapelor studiului, pentru a proiecta protocolul şi fişa de raportare a cazului şi a planifica analizele, pentru analizarea şi pregătirea rapoartelor intermediare şi finale.

5.5 Trial Management, Data Handling, and Record Keeping

5.5.1 The sponsor should utilize appropriately qualified individuals to supervise the overall conduct of the trial, to handle the data, to verify the data, to conduct the statistical analyses, and to prepare the trial reports.

5.5 Managementul (organizarea) studiului, manevrarea datelor şi păstrarea înregistrărilor

5.5.1 Sponsorul trebuie să folosească persoane calificate corespunzător pentru a supraveghea desfăşurarea de ansamblu a studiului, pentru manevrarea datelor, verificarea acestora, efectuarea analizelor statistice şi pregătirea rapoartelor studiului.

5.5.2 The sponsor may consider establishing an independent data-monitoring committee (IDMC) to assess the progress of a clinical trial, including the safety data and the critical efficacy endpoints at intervals, and to recommend to the sponsor whether to continue, modify, or stop a trial. The IDMC should have written operating procedures and maintain wtitten records of all its meetings.

5.5.2 Sponsorul poate stabili un "Comitet independent pentru monitorizarea datelor", care să evalueze desfăşurarea studiului, inclusiv a datelor privind siguranța şi să aprecieze aspecte critice privind situațiile existente la diferite intervale şi să recomande sponsorului continuarea sau oprirea studiului.Comitetul independent pentru monitorizarea datelor trebuie să aibă proceduri de lucru standard şi să mențină înregistrări scrise ale tuturor şedințelor.

5.5.3 When using electronic trial data handling and/or remote electronic trial data systems, the sponsor should:

5.5.3 În cazul folosirii sistemelor electronice de manevrare a datelor studiului şi/sau de extragere electronică a acestora, sponsorul trebuie să îndeplinească următoarele cerințe

(a) ensure and document that the electronic data processing system(s) conforms to the sponsor's established requirements for completeness, accuracy, reliability, and consistent intended performance (i.e. validation);
(b) maintain SOPs for using these systems;
(c) ensure that the systems are designed to permit data changes in such a way that the data changes are documented and that there is no deletion of entered data (i.e., maintain an audit trail, data trail, edit trail);
(d) maintain a security system that prevents unauthorized access to the data;
(e) maintain a list of the individuals who are authorized to make data changes (see 4.1.5 and 4.9.3);
(f) maintain adequate backup of the data;
(g) safeguard the blinding, if any (e.g. maintain the blinding during data entry and processing).

5.5.4 If data are transformed during processing, it should always be possible to compare the original data observations with the processed data.

5.5.5 The sponsor should use an unambiguous subject identification code (see 1.58) that allows identification of all the data reported for each subject.

5.5.6 The sponsor, or other owners of data, should retain all of the sponsor-specific essential documents pertaining

(a) să asigure şi să dovedească cu documente că sistemele electronice de procesare a datelor corespund condiţiilor stabilite de sponsor pentru funcţionarea corespunzătoare dorită, completă, sigură şi exactă (ex. validarea);
(b) să păstreze procedurile standard de lucru pentru aceste sisteme;
(c) să asigure că sistemele sunt proiectate astfel încât modificările datelor să fie documentate şi să nu fie şterse datele deja introduse (ex. se menţine un audit al studiului, datele studiului, editarea studiului);
(d) să păstreze un sistem de securitate care să prevină accesul neautorizat la date;
(e) să păstreze o listă a persoanelor care sunt autorizate să facă modificări ale datelor (pct. 4.5 şi 4.9.3);
(f) să păstreze o copie (înregistrată) adecvată a datelor;
(g) să protejeze sistemul "orb", dacă există (ex. menţine sistemul "orb" în timpul introducerii datelor şi procesării lor).

5.5.4 Dacă datele sunt transformate în cursul procesării, trebuie întotdeauna să fie posibil să se compare datele originale şi observaţiile cu datele procesate.

5.5.5 Sponsorul trebuie să folosească un cod de identificare a subiectului fără ambiguităţi (pct.1.5.8), care să permită identificarea tuturor datelor raportate pentru fiecare subiect.

5.5.6 Sponsorul sau alţi proprietari ai datelor trebuie să păstreze toate documentele esenţiale, specifice despre studiu care aparţin sponsorului

to the trial (see 8. Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial).

(pct.8 Documentele esențiale în desfăşurarea studiului clinic).

5.5.7 The sponsor should retain all sponsor-specific essential documents in conformance with applicable regulatory requirement(s) of the country(ies) where the product is approved, and/or where the sponsor intends to apply for approval(s).

5.5.7 Sponsorul trebuie să păstreze toate documentele esențiale specifice pentru sponsor în conformitate cu reglementările legale în vigoare din țara în care produsul este aprobat şi/sau în țara în care sponsorul intenționează să-l propună pentru aprobare.

5.5.8 If the sponsor discontinues the clinical development of an investigational product (i.e. for any or all indications, routes of administration, or dosage forms), the sponsor should maintain all sponsor-specific essential documents for at least 2 years after formal discontinuation or in conformance with the applicable regulatory requirement(s).

5.5.8 Dacă sponsorul întrerupe desfăşurarea studiului clinic pentru un produs investigat (ex. pentru o indicație sau toate, calea de administrare sau doze) sponsorul trebuie să păstreze toate documentele esențiale specifice în conformitate cu reglementările legale în domeniu.

5.5.9 If the sponsor discontinues the clinical development of an investigational product, the sponsor should notify all the trial investigators/institutions and all the regulatory authorities.

5.5.9 Dacă sponsorul întrerupe desfăşurarea studiului pentru un produs investigat, sponsorul trebuie să înştiințeze toți investigatorii/instituțiile care participă la studiu şi toate autoritățile legale (din domeniu).

5.5.10 Any transfer of ownership of the data should be reported to the appropriate authority(ies), as required by the applicable regulatory requirement(s).

5.5.10 Orice transfer al proprietății datelor trebuie să fie raportat autorităților corespunzătoare aşa cum impun reglementările legale în domeniu.

5.5.11 The sponsor specific essential documents should be retained until at least 2 years after the last approval of a marketing application in an ICH region and until there are no pending or contemplated marketing applications in an ICH region or at least 2 years have elapsed since the formal discontinuation of clinical development of the.

5.5.11 Documentele esențiale specifice pentru sponsor trebuie păstrate cel puțin 7 ani de la întreruperea (formală) a studiului pentru produsul respectiv investigat. Aceste documente trebuie păstrate pentru o perioadă mai lungă dacă aceasta este cerută de sponsor.

5.5.12 The sponsor should inform the investigator(s)/institution(s) in writing of the need for record retention and should notify the investigator(s)/ institution(s) in writing when the trial related records are no longer needed.

5.6 Investigator Selection

5.6.1 The sponsor is responsable for selecting the investigator(s) institution (s). Each investigator should be gualified by training and experience and should have adequate resources (see 4.1, 4.2) to properly conduct the trial for which the investigator is selected. If organization of a coordinating committe and/or selection of coordinating investigator(s) are to be utilized in multicentrice trials, their organization and/or selection are the sponsor`s responsability.

5.6.2.Before entering an agreement with an investigator/institution to conduct a trial, the sponsor should provide the investigator(s)/ institution(s) with the protocol and up-to-date Investigator`s Brochure, and should provide sufficient time for the investigator/institution to review the protocol and the information provided.

5.6.3 The sponsor shoul obtain the investigator(s)/ institution(s) agreement:

ICH Guideline for Good Clinical Practice

5.5.12 Sponsorul trebuie să informeze în scris investigatorul/instituția despre modul de păstrare a înregistrărilor şi trebuie să înştiințeze în scris investigatorul/instituția când nu mai este necesară păstrarea înregistrărilor privind studiul respectiv.

5.6 Selecția investigatorului

5.6.1 Sponsorul este responsabil pentru selectarea investigatorului/instituției. Fiecare investigator trebuie să fie calificat prin studii şi experiență şi trebuie să posede resurse adecvate (vezi 4.1; 4.2) pentru a desfăşura studiul pentru care este selectat ca investigator.

Dacă se organizează un Comitet de coordonare şi/sau se selectează un investigator coordonator care să lucreze pentru studii multicentrice, organizarea acestora şi/sau selecția respectivă constituie responsabilitatea sponsorului.

5.6.2 Înainte de a încheia o înțelegere cu un investigator/instituție pentru desfăşurarea unui studiu, sponsorul trebuie să predea investigatorului/ instituției protocolul şi Broşura Investigatorului actualizată şi trebuie să acorde investigatorului instituției suficient timp pentru a aprecia protocolul şi informațiile predate.

5.6.3 Sponsorul trebuie să obțină acceptul investigatorului/instituției referitor la:

to conduct the trial in compliance with GCP, with the applicable regulatory requirement(s) (see 4.1.3), and with the protocol agreed to by the sponsor and given approval/favourable opinion by the IRB/IEC (see 4.5.1);

(a) to comply with procedures for data recording/reporting;
(b) to permit monitoring, auditing, and inspecting (see 4.1.4) and ?
(c) to retain the trial related essential documents until the sponsor informs the investigator/institution these documents are no longer needed (see 4.9.4 and 5.5.12).

The sponsor and the investigator /institution should sign the protocol, or an alternative document, to confirm this agreement.

5.7 Allocation of Duties and Functions

Prior to initiating a trial, the sponsor should define, establish, and allocate all trial-related duties and functions.

5.8 Compensation to Subjects and Investigators

5.8.1 If required by the applicable regulatory requirement(s), the sponsor should provide insurance or should indemnify (legal and financial coverage) the investigator/the institution against claims arising from the trial, except for claims that arise from malpractice and/or negligence.

desfăşurarea studiului în concordanță cu Regulile pentru Buna Practică în Studiul Clinic, cu reglementările legale în domeniu (vezi 4.1.3) şi cu protocolul sponsorului pentru care s-a primit aprobarea de la CE (vezi 4.5.1);

(a) respectarea procedurelor de înregistrare/raportare a datelor;
(b) permiterea monitorizării, auditului şi inspecției (vezi 4.1.4);
(c) păstrarea datelor esențiale referitoare la studiu până ce sponsorul informează investigatorul/instituția că nu mai este necesară păstrarea acestor documente (vezi 4.9.4 şi 5.5.12).

Sponsorul şi investigatorul/instituția trebuie să semneze protocolul sau un document alternativ care să confirme acest accept.

5.7 Repartizarea sarcinilor şi funcțiilor

Înainte de începerea studiului sponsorul trebuie să definească, să stabilească şi să repartizeze toate sarcinile şi funcțiile în cadrul studiului.

5.8 Compensarea subiecților şi a investigatorilor

5.8.1 Sponsorul trebuie să prezinte asigurarea sau să garanteze despăgubirea (în domeniul legal şi financiar) pentru investigator/instituție față de cerițele (revendicările) apărute datorită studiului, cu excepția celor datorate unor greşeli în activitate şi/sau neglijență.

5.8.2 The sponsor`s policies and procedures should address the costs of treatment of trial subjects in the event of trial-related injuries in accordance with the applicable regulatory requirement(s).

5.8.3 When trial subjects receive compensation, the method and manner of compensation should comply with applicable regulatory requirement(s).

5.9 Financing

The financial aspects of the trial should be documented in an agreement between the sponsor and the investigator/institution.

5.10 Notification/Submission to Regulatory Authority(ies)

Before initiating the clinical trial(s), the sponsor (or the sponsor and the investigator, if required by the applicable regulatory requirement(s)) should submit any required application(s) to the appropriate authority(ies) for review, acceptance, and/or permission (as required by the applicable regulatory requirement(s)) to begin the trial(s). Any notification/submission should be dated and contain sufficient information to identify the protocol.

5.11 Confirmation of Review by IRB/IEC

5.11.1 The sponsor should obtain from the investigator/institution:

(a) the name and addres of the investigator's/institution's IRB/IEC;

(b) a statement obtained from the IRB/IEC that it is organized and

5.8.2 Măsurile sponsorului şi procedurile folosite trebuie să se refere la costul tratamentului subiecților studiului în cazul unor afecțiuni care sunt în legătură cu studiul, în concordanță cu reglementările legale în domeniu.

5.8.3 Când subiecții studiului primesc compensații, metoda şi modul de compensare trebuie să fie în concordanță cu reglementările legale în domeniu.

5.9 Aspectele financiare

Aspectele financiare ale studiului trebuie înscrise într-un document care cuprinde acordul între sponsor şi investigator/instituție.

5.10 Înştiințarea/solicitarea adresată autorităților legale

Înainte de inițierea studiului clinic, sponsorul sau sponsorul împreună cu investigatorul trebuie să supună autorităților în domeniu cererea adecvată pentru înştiințare, acceptare şi/sau permitere (conform prevederilor legislației în domeniu) pentru începerea studiului.

Orice înştiințare/solicitare trebuie datată şi să conțină suficiente date pentru identificarea protocolului.

5.11 Confirmarea verificării de către CE

5.11.1 Sponsorul trebuie să obțină de la investigator/instituție:

(a) numele şi adresa CE cu care lucrează investigatorul/instituția;

(b) un comunicat (document) obținut de la CE că este organizată şi lucrează în conformitate cu

the applicable laws and regulations;

(c) documented IRB/IEC approval/ favourable opinion and, if requested by the sponsor, a current copy of protocol, written informed consent form(s) and any other written information to be provided to subjects, subject recruiting procedures and documents related to payments and compensation available to the subjects, and any other documents that the IRB/IEC may have requested.

5.11.2 If the IRB/IEC conditions its approval/favourable opinion upon change(s) in any aspect of the trial, such as modification(s) of the protocol, written informed consent form and any other written information to be provided to subjects and/or other procedures, the sponsor should obtain from the investigator/institution a copy of the modification(s) made and the date approval/favourable opinion was given by the IRB/IEC.

5.11.3 The sponsor should obtain from the investigator/ institution documentation and dates of any IRB/IEC reapprovals/re-evaluations with favourable opinion, and of any withdrawals or suspensions of approval/favourable opinion.

5.12 Information on Investigational Product(s)

5.12.1 When planning trials, the sponsor should ensure that sufficient safety and efficacy data from nonclinical studies and/or clinical

Regulile pentru Buna Practică în Studiul Clinic, cu legislația şi reglementările în domeniu;

(c) aprobarea emisă de CE împreună cu documentele folosite pentru obținerea acesteia care cuprinde copia protocolului ce urmează să fie folosit, formularul pentru consimțământul informat şi alte informații scrise date subiectului, procedurile pentru recrutarea subiecților şi documente privind plata şi compensarea oferită subiecților şi oricare document care poate fi cerut de CE.

5.11.2 În cazul în care CE condiționează aprobarea modificării oricărui aspect al studiului, cum ar fi modificarea protocolului, formularului pentru consimțământul informat şi oricare altă informație scrisă pentru a fi prezentată subiecților şi/sau alte proceduri, sponsorul trebuie să obțină de la investigator/instituție o copie a modificărilor făcute şi data aprobării emise de CE.

5.11.3 Sponsorul trebuie să obțină de la investigator/instituție documentația şi data oricăror reaprobări/reevaluări date de CE cu opinie favorabilă şi oricare retragere sau suspendare a aprobării.

5.12 Informații privind produsul investigat

5.12.1 Cînd se planifică un studiu, sponsorul trebuie să asigure existența de date suficiente privind siguranța şi eficacitatea produsului, rezultate din

trials should be available to support human exposure by the route, at the dosages, and for the duration, and in the trial population to be studied.

studii neclinice şi/sau studii clinice pe baza cărora să se poată folosi dozele, calea de administarare şi durata acesteia prevăzute pentru populaţia cuprinsă în studiu.

5.12.2 The sponsor should update the Investigator`s Brochure as significant new information becomes available (see 7. Investigator`s Brochure).

5.12.2 Sponsorul trebuie să reactualizeze Broşura Investigatorului dacă apar informaţii noi semnificative (pct.7 Broşura Investigatorului).

5.13 Manufacturing, Parkaging, Labelling, and Coding Investigational Product(s)

5.13.1 The sponsor should ensure that the investigational product(s) (including active comparator(s) and placebo, if applicable) is characterized as appropriate to the stage of development of the product(s), is manufactured in accordance with any applicable GMP, and labelled in a manner that protects the blinding, if applicable. In addition, the labelling should comply with applicable regulatory requirement(s).

5.13.2 The sponsor should determine, for the investigational product(s), acceptable storage temperatures, storage conditions (e.g. protection from light), storage times, reconstitution fluids and procedures, and devices for product infusion, if any. The sponsor should inform all involved parties (e.g., monitors, investigatots, pharmacists, storage managers)of these determinations.

5.13 Fabricarea, ambalarea etichetarea şi codificarea produsului investigat

5.13.1 Sponsorul trebuie să asigure că produsul investigat (inclusiv produsul de referinţă-martor-activ şi placebo dacă este cazul) este caracterizat ca fiind potrivit pentru stadiul evoluţiei studiului produsului, este fabricat în concordanţă cu Regulile pentru Buna Practică de Fabricaţie şi este codificat şi etichetat astfel încît să protejeze "sistemul orb", dacă este cazul. Eticheta trebuie să conţină inscripţionări în concordanţă cu reglementările legale în domeniu.

5.13.2 Sponsorul trebuie să asigure pentru produsul investigat temperaturi adecvate pentru păstrarea acestuia, condiţii de stocare (ex. protejat de lumină), valabilitatea, lichidele pentru reconstituire şi procedurile pentru reconstituirea produsului şi dispozitivele pentru perfuzarea produsului dacă există. Sponsorul trebuie să informeze toate părţile implicate în aceste acţiuni (ex. monitori, investigatori, farmacişti, responsabilii pentru păstrare).

5.13.3 The investigational product(s) should be packaged to prevent contamination and unacceptable deterioration during transport and stocage.

5.13.4 In blinded trials, the coding system for the investigational product(s) should include a mecanism that permits rapid identification of the product(s) in case of a medical emergency, but does not permit undetectable breaks of the bliding.

5.13.3 Produsul investigat trebuie ambalat astfel încît să se prevină contaminarea microbiană sau deteriorarea inacceptabilă a acestuia în cursul transportului sau a păstrării.

5.13.4 În studii tip "orb" sistemul de codificare pentru produsul investigat trebuie să includă procedeul care să permită identificarea produsului în cazul unei urgențe medicale, dar să nu permită descifrarea nedetectabilă a "sistemului orb".

5.13.5 If significant formulation changes are made in the investigational or comparator product(s) during the course of the clinical development, the results of additional studies of the formulated product(s) (e.g., stability, dissolution rate, bioavailability) needed to assess whether these changes would significantly alter the pharmacokinetic profile of the product shoulde be available prior to the use of the new formulation in the clinical trial.

5.13.5 Dacă se fac modificări semnificative în formularea produsului investigat sau în cea a produsului de referință în cursul desfăşurării studiului clinic, trebuie ca înainte de folosirea noii formulări sponsorul să pună la dispoziție rezultatele unor studii adiționale privind produsul modificat (ex. stabilitatea, solubilitatea, biodisponibilitatea) necesare dacă acele schimbări ar putea modifica semnificativ profilul farmaceutic al produsului.

5.14 Supplying and Handling Investigation Product(s)

5.14 Aprovizionarea cu produsul investigat şi manevrarea acestuia

5.14.1 The sponsor is responsible for supplying the investigator(s)/ institution(s) with the investigation product(s).

5.14.1 Sponsorul este responsabil de aprovizionarea investigatorului/ instituției cu produsul investigat.

5.14.2 The sponsor should not supply an investigator/institution with the investigation product(s) until the sponsor obtains all required documentation (e.g., approval/favorable opinion from IRB/IEC and regulatory authority(ies)).

5.14.2 Sponsorul nu trebuie să aprovizioneze un investigator/instituție cu produsul investigat înainte ca acesta să obțină toată documentația necesară (ex. aprobarea CE şi a autorităților legale).

5.14.3 The sponsor should ensure that written procedures include instructions that the investigator/institution should follow for the handling and storage of investigation product(s) for the trial and documentation thereof. The procedures should address adequate and safe receipt, handling, storage, dispensing, retrieval of unused product from subjects, and return of unused investigation product(s) to the sponsor (or alternative disposition if authorized by the sponsor and in compliance with the applicable regulatory requirement(s)).

5.14.3 Sponsorul trebuie să asigure că procedurile scrise includ instrucțiuni pe care investigatorul/instituția trebuie să le respecte în manevrarea şi păstrarea produsului investigat în studiu şi documentația aferentă. Procedurile trebuie adresate corect şi primite în siguranță, pentru a se asigura menevrarea, stocarea, distribuția, retragerea de la subiecți a produsului nefolosit şi returnarea la sponsor a produsului de investigat nefolosit (sau alte dispoziții alternative dacă sunt autorizate de sponsor şi sunt în concordanță cu reglementările legale în domeniu).

5.14.4 The sponsor should:

(a) ensure timely delivery of investigations product(s) to the investigator(s);

(b) maintain records that document shipment, receipt, disposition, return, and destruction of the investigations product(s)(see 8. Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial);

(c) maintain a system for retrieving investigations products and documenting this retrieval (e.g. for deficient product recall, reclaim after trial completion, expired product reclaim);

(d) maintain a system for the disposition of unused investigational product(s) and for the documentation of this disposition.

5.14.4 Sponsorul are următoarele obligații:

(a) să asigure distribuirea la timp a produsului investigat investigatorului;

(b) să păstreze înregistrările privind documentele de transport, primire, distribuire, returnare şi distrugere a produsului investigat (pct. 8), documente esențiale pentru desfăşurarea unui studiu clinic;

(c) să păstreze o metodă de retragere a produselor de investigat şi să argumenteze prin documente această retragere (ex. pentru retragerea produselor cu deficiențe de calitate, returnarea după terminarea studiului, returnarea produselor expirate);

(d) să păstreze un sistem pentru dispozițiile privind produsul de investigat nefolosit, şi pentru înscrierea în documente a acestor dispoziții.

5.14.5 The sponsor should:

(a) Take steps to ensure that the investigational product(s) are stable over the period of use.

(b) Maintain sufficient quantities of the investigational product(s) in the trials to reconfirm specifications, should this become necessary, and maintain records of batch sample analyses and characteristics. To the extent stability permits, samples should be retained either until the analyses of the trial data are complete or as required by the applicable regulatory requirement(s), whichever represents the longer retention period.

5.14.5 Sponsorul trebuie:

(a) să asigure că produsul investigat este stabil pe întreaga perioadă de valabilitate;

(b) să păstreze cantități suficiente de produs investigat folosit în studiu pentru a se putea reconfirma specificațiile acestuia dacă această reconfirmare ar fi necesară, şi să păstreze înregistrările analizelor şi caracteristicilor seriilor respective de mostre. Pentru a extinde termenul de valabilitate, trebuie păstrate mostre chiar dacă analizele datelor studiului sunt complete, sau aşa cum impun reglementările legale în vigoare, care se referă la prelungirea perioadei de păstrare.

5.15 Record Access

5.15.1 The sponsor should ensure that it is specified in the protocol or other written agreement that the investigator(s)/institutions(s) provide direct access to source data/documents for trial-related monitoring, audits, IRB/IEC review, and regulatory inspection.

5.15.2 The sponsor should verify that each subject has consented, in direct access to his/her original medical records for trial-related monitoring,audit, IRB/IEC review, and regulatory inspection.

5.15 Accesul la înregistrări

5.15.1 Sponsorul trebuie să asigure că este precizat în protocol sau în oricare înțelegere scrisă că investigatorul/ instituția permite accesul direct la datele/documentele sursă pentru monitorizarea studiului, audit, verificarea de către CE şi inspecția legală.

5.15.2 Sponsorul trebuie să verifice dacă fiecare subiect a consimțit în scris, pentru accesul direct la înregistrările medicale originale ale acestuia, pentru monitorizarea studiului, auditului, verificarea CE şi inspecția legală.

5.16 Safety Information

5.16.1 The sponsor is responsable for the ongoing safety evaluation of the investigational product(s).

5.16 Informații privind siguranța administrării produsului

5.16.1 Sponsorul este responsabil pentru desfăşurarea evaluării în siguranță a produsului investigat.

5.16.2 The sponsor should promptly notify all concerned investigator(s)/institution(s) and the regulatory authority(ies) of findings that could affect adversely the safety of subjects, impact the conduct of the trial, or alter the IRB/IEC`s approval favourable opinion to continue the trial.

5.16.2 Sponsorul trebuie să înştiinţeze prompt toate părţile interesate, investigatorul/instituţia şi autorităţile legale în ceea ce priveşe constatările care pot afecta negativ siguranţa subiecţilor, influenţează desfăşurarea studiului, modifică aprobarea CE privind continuarea studiului.

5.17 Adverse Drug Reaction Reporting

5.17.1 The sponsor should expedite the reporting to all concerned investigator(s) institutions(s), to the IRB(s)/IEC(s), where reguired, and to the regulatory authority(ies) of all adverse reactions (ADRs) that are both serious and unexpected.

5.17 Raportarea reacţiilor adverse

5.17.1 Sponsorul trebuie să raporteze rapid tuturor celor implicaţi, investigatorului/instituţiei, CE şi autorităţilor legale toate reacţiile adverse la medicament, atît cele care sunt grave cît şi cele care sunt neaşteptate.

5.17.2 Such expedited reports should comply with the applicable regulatory requirement(s) and with the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting.

5.17.2 Rapiditatea raportării trebuie să fie în concordanţă cu reglementările legale în domeniu.

5.17.3 The sponsor should submit to the regulatory authority(ies) all safety updates and periodic reports, as required by applicable regulatory requirement(s).

5.17.3 Sponsorul trebuie să supună atenţiei autorităţilor legale toate actualizările privind siguranţa şi rapoartele periodice.

5.18 Monitoring

5.18.1 *Purpose*

The purpose of trial monitoring are to verify that:

(a) the rights and well-being of human subjects are protected.

(b) the reported trial data are accurate, complete, and verifiable from source documents.

5.18 Monitorizarea

5.18.1 *Scopul*

Scopul monitorizării studiului este să verifice dacă:

(a) drepturile şi starea de bine a subiecţilor sunt protejate;

(b) datele privind studiul care sunt raportate sunt exacte, complete şi confirmabile prin documentele sursă;

(c) the conduct of the trial is in compliance with the currently approved protocol/amendment(s), with GCP, and with the applicable regulatory requirement(s).

5.18.2 Selection and Qualifications of Monitors:

(a) monitors should be appointed by the sponsor

(b) monitors should be appropriately trained, and should have the scientific and/or clinical knowledge needed to monitor the trial adequately. A monitor`s qualifications ahould be documented.

(c) monitors should be thoroughly familiar with the investigational product(s), the protocol, written informed consent from and any other written information to be provided to subjects, the sponsor`s SORs, GCP, and the applicable regulatoty requirement(s).

5.18.3 Extent and Nature of Monitoring

The sponsor should ensure that the trials are adeguately monitored. The sponsor should determine the appropriate extent and nature of monitoring. The determination of the extent and nature of monitoring should be based on considerations such as the objective, purpose, design, complexity, blinding, size, and endpoints of the trial. In general there is a need for on-site monitoring, before, during, and after the trial; however in exceptional circumstances the sponsor may determine that central monitoring

(c) desfăşurarea studiului este în concordanță cu protocolul/ amendamentele aprobate în vigoare, cu Regulile pentru Buna Practică în Studiul Clinic şi cu reglementările legale în domeniu.

5.18.2 Selecția şi calificarea monitorilor:

(a) monitorii trebuie numiți de sponsor;

(b) monitorii trebuie instruiți corespunzător şi trebuie să aibă cunoştințe ştiințifice şi/sau clinice necesare pentru ca monitorul să fie adecvat studiului. Calificarea monitorului trebuie să fie certificată prin documente;

(c) monitorii trebuie să fie familiarizați cu produsul investigat, protocolul, formularul de consimțământ informat şi oricare altă informație scrisă predată subiecților, procedura standard de lucru a sponsorului, Regulile pentru Buna Practică în Studiul Clinic şi reglementările legale în domeniu.

5.18.3 Extinderea şi felul monitorizării: Sponsorul trebuie să asigure că studiul este monitorizat adecvat. El trebuie să decidă mărimea şi felului monitorizării potrivite pentru studiu. Decizia mărimii şi felul monitorizării trebuie să se bazeze pe considerații obiective, scop, proiect de organizare, complexitate, tipul de "orb", mărimea şi partea finală a studiului. În general este necesară monitorizarea unui loc, înainte, în cursul şi după studiu; totuşi, în circumstanțe excepționale, sponsorul poate să hotărască dacă o monitorizare centrală conjugată cu proceduri cum ar

in conjunction with procedures such as investigators`training and meetings, and extensive written guidance can assure appropriate conduct of the trial in accordance with GCP. Statistically controlled sampling may be an acceptable method for selecting the data to be verified.

fi cursuri şi şedinţe pentru investigatori şi lărgirea ghidului scris pot să asigure desfăşurarea adecvată a studiului în concordanţă cu Regulile pentru Buna practică în Studiul Clinic. Poate fi acceptată ca metodă pentru selecţia datelor care să fie verificate, colectarea acestora controlată statistic.

5.18.4 Monitor`s Responsibilities
The monitor(s) in accordance with the sponsor`s requirements should ensure that the is conducted and documented properly by carryng out the following activities when relevant and necessary to the trial and the trial site :

5.18.4 Responsabilităţile monitorului
În concordanţă cu cerinţele sponsorului, monitorul trebuie să asigure că studiul se desfăşoară şi este documentat adecvat pentru aceasta. În cursul studiului, la locul de desfăşurare al acestuia el trebuie să întreprindă acţiuni relevante şi necesare după cum urmează:

(a) acting as the main line of communication between the sponsor and the investigator;
(b) verifying that the investigator has adeguate qualifications and resourse (see 4.1, 4.2, 5.6) and remain adequate throughout the trial period, that facilities, that facilities, including laboratories, eguipment, and staff, are adequate to safely and properly conduct the trial and remain adequate throughout the trial period.
(c) verifying, for the investigational product(s):
I. that storage times and conditions are acceptable, and that supplies are sufficient throughout the trial;
II. that the investigational product(s) are supplied only to subjects who are eligible to receive it and at the protocol specified dose (s);

(a) acţionează ca principală linie de comunicare între sponsor şi investigator;
(b) verifică dacă investigatorul are calificarea adecvată şi resurse (pct. 4.1, 4.2, 5.6) şi rămîne implicat adecvat în toată perioada studiului, dacă condiţiile de lucru incluzînd laboratoarele, echipamentele şi echipa de lucru sunt adecvate desfăşurării corecte a studiului şi în siguranţă şi rămîn adecvate întreaga perioadă a studiului;
(c) verifică pentru produsul investigat următoarele:
I. dacă sunt acceptabile condiţiile şi termenul de păstrare şi dacă au fost repartizate cantităţi suficiente;
II. dacă produsul investigat este distribuit numai subiecţilor care au fost selectaţi să-l primească şi aceasta se face conform dozelor prevăzute în

III. that subjects are provided with necessary instruction on properly using, handling, storing, and returning the investigational product(s);

IV. that the receipt, use, and return of the investigational product(s) at the trial sites are controlled and documented adequately;

V. that the disposition of unised investigational product(s) at the trial sites complies with applicable regulatory(s) and is in accordance with the sponsor.

(d) verifying that the investigator follows the approved protocol and all approved amendment(s), if any.

(e) verifying that written, informed consent was abtained before each subject `s participation in the trial.

(f) Ensuring that the investigator receives the current Investigator`s Brouchure, all documents, and all trial supplies needed to conduct the trial properly and to comply with the applicable regulatory requirement`s.

(g) Ensuring that the investigator and the investigator` s trial staff are adequately informed about the trial.

(h) verifyng that the investigator and the investigator`s trial staff are performing the specified trial functions, in accordance with protocol the

protocol.

III. dacă subiecților li s-au predat instrucțiunile necesare pentru ca utilizarea, manevrarea, păstrarea şi returnarea produsului investigat să se facă corect;

IV. dacă primirea, folosirea şi returnarea produsului investigat la locul studiului sunt controlate şi documentate adecvat;

V. dacă păstrarea produsului investigat nefolosit la locul studiului se face în conformitate cu reglementările legale în domeniu şi sunt în concordanță cu exigențele sponsorului;

(d) verifică dacă investigatorul urmăreşte protocolul aprobat şi toate amendamentele aprobate existente;

(e) verifică dacă consimțământul scris după informare a fost obținut de la fiecare subiect înainte de participarea acestuia la studiu;

(f) asigură că investigatorul a primit Broşura Investugatorului actualizată, toate documentele şi tot ce trebuie repartizat studiului pentru ca acesta să se desfăşoare corect şi să corespundă cu reglementările legale în domeniu;

(g) asigură că atît investigatorul cît şi echipa acestuia de studiu sunt bine informați despre studiu;

(h) verifică dacă investigatorul şi echipa acestuia de studiu execută funcții specifice în studiu, în concordanță cu protocolul şi oricare înțelegere scrisă între sponsor şi

sponsor and the investigator/institution, and have not delegated these functions to unauthorized individuals;

investigator/instituție și că aceste funcții nu sunt transferate unor persoane neautorizate;

(i) verifying that the investigator is enrolling only eligible subjects;

(i) verifică dacă investigatorul a inclus în studiu numai subiecți care au corespuns cerințelor de selecție;

(j) reporting the subject recruitment rate;

(j) raportează evoluția în timp a recrutării subiecților;

(k) verifying that source documents and other trial records are accurate, complete, kept up-to-date and maintained.

(k) verifică dacă documentele sursă sau alte înregistrări ale studiului sunt exacte, complete, prelevate în timp și păstrate;

(l) verifying that the investigator provides all the reguired reports, notifications, applications, and submissions, and that these documents are accurate, complete, timely, legible, dates, and identify the trial;

(l) verifică dacă investigatorul a transmis toate rapoartele necesare, înștiințările, cererile și solicitările și dacă aceste documente sunt exacte, complete, întocmite la timp, lizibile, datate și identifică studiul;

(m) checking the accuracy and completeness of the CRF entries, source documents and other trial-related records against each other. The monitor specifically should verify that:

(m) controlează exactitatea și cuprinderea totală a consemnărilor din fișa de raportare a cazului, documentele sursă și alte înregistrări privind studiul clinic comparîndu-le unele cu altele. Monitorul trebuie să verifice în mod deosebit următoarele:

I. the data required by the protocol are reported accurately on the CRFs and are consistent with the source documents;

I. dacă datele cerute de protocol sunt raportate exact pe fișa de raportare a cazului și dacă sunt conforme cu documentele scrise;

II. any dose and/or therapy modifications are well documented for each of the trial subjects;

II. dacă oricare modificare a dozei și/sau terapiei este bine argumentată în documente;

III. adverse events, concomitant medications and intercurrent illnesses are reported in accordance with the protocol on the CRFs;

III. dacă evenimentele adverse apărute în cursul tratamentului și îmbolnăvirile intercurente sunt raportate pe fișa de raportare a cazului conform protocolului;

IV. visits that the subjects fail to make, tests that are not conducted, and examinations that are not performed are clearly reported as such on the CRFs;

IV. dacă nevizitarea pacienților, neexecutarea testelor ca şi neefectuarea unor examene sunt clar raportate pe fişa de raportare a cazului. Toate retragerile sau eliminările subiecților înrolați în studiu sunt raportate şi expirate pe fişa de raportare a cazului;

(n) informing the investigator of any CRF entry error, omission, or illegibility. The monitor should ensure that appropriate corrections, additions, or deletions are made, dated, explained (if necessary), and initialled by the investigator or by a member of the investigator`s trial staff who is authorized to initial CRF changes for the investigator. This authorization should be documented.

(n) informează investigatorul despre o eventuală eroare, omisiune sau neclaritate apărută în fişa de raportare a cazului. Monitorul trebuie să asigure că toate corecțiile necesare, adăugirile sau ştergerile făcute sunt însoțite de data efectuării, explicații (dacă este necesar) şi inițialele investigatorului sau membrului echipei investigatorului care este autorizat de investigator să facă modificări în fişa de raportare a cazului. Această autorizare trebuie să fie stipulată într-un document.

(o) determining whether all adverse events (AEs) are appropriately reported within the time periods required by GCP, the protocol, the IRB/IEC, the sponsor, and the applicable regulatory requirement(s);

(o) hotărăşte cum să fie raportate adecvat toate evenimentele adverse în perioade de timp impuse de Reguli pentru Buna Practică în Studiul Clinic, protocol, CE, sponsor şi reglementările legale în domeniu;

(p) determining whether the investigator is maintaining the essential documents (see 8. Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial).

(p) hotărăşte cum trebuie păstrate documentele esențiale de către investigator (pct.8 Documente esențiale pentru desfăşurarea studiului clinic);

(q) communicating deviations from the protocol, SOPs, GCP, and the applicable regulatory requirements to the investigator and taking appropriate action designed to prevent recurrence of the detected deviations.

(q) comunică abaterile de la protocol, de la procedurile standard de lucru, de la Regulile pentru Buna Practică în Studiul Clinic şi de la reglementările legale în domeniu făcute de investigator şi întreprinde acțiuni destinate prevenirii repetării abaterilor constante.

5.18.5 Monitoring Procedures
The monitor(s) should follow the sponsor `s established written SOPs as well as those procedures that are specified by the sponsor for monitoring a specific trial.

5.18.6 Monitoring Report
(a) the monitor should submit a(a) written report to the sponsor after each trial-site visit or trial-related communication.

(b) reports should include the date, site, name of the monitor, and name of the investigator or other individual(s) contacted.

(c) reports should include a summary of what the monitor reviewed and the monitor's statements concerning the significant findings/facts, deviations and deficiencies, conclusions, actions taken or to be taken and/or actions recommended to secure compliance;

(d) The review and follow-up of the monitoring report with the sponsor should be documented by the sponsor's designated representative.

5.19 Audit
If or when sponsors perform audits, as part of implementing quality assurance, they should consider:

5.18.5 Proceduri de monitorizare
Monitorul trebuie să respecte Procedurile standard de lucru scrise, stabilite de sponsor ca şi celelalte proceduri prezentate de sponsor pentru monitorizarea unui anumit studiu.

5.18.6 Raportul monitorizării:
(a) monitorul trebuie să prezinte sponsorului un raport scris după fiecare vizită la locul studiului sau după fiecare comunicare referitoare la studiu;
(b) rapoartele trebuie să includă data, locul, numele monitorului şi numele investigatorului sau al altei persoane de contact;

(c) rapoartele trebuie să includă un rezumat a ceea ce a verificat monitorul şi darea de seamă a acestuia privind constatările/faptele semnificative, deviaţiile şi deficienţele, concluziile şi măsurile luate sau care trebuie să fie luate şi/sau măsurile recomandate pentru a asigura respectarea în studiu a tuturor cerinţelor;
(d) verificarea şi urmărirea raportului de monitorizare de către sponsor trebuie consemnată în documente de către reprezentantul numit al sponsorului.

5.19 Auditul
Dacă sau cînd sponsorul efectuează un audit, ca parte din instituirea asigurării calităţii, el trebuie să ia în consideraţie:

ICH Guideline for Good Clinical Practice

5.19.1 Purpose

The purpose of a sponsor's audit, which is independent of and separate from routine monitoring or quality control functions, should be to evaluate trial conduct and compliance with the protocol, SOPs, GCP, and the applicable regulatory requirements.

5.19.2 Selection and Qualification of Auditors

(a) the sponsor should appoint individuals who are independent of the clinical trial/systems, to conduct audits.

(b) the sponsor should ensure that the auditors are qualified by training and experience to conduct audits properly. An auditor's qualifications should be documented.

5.19.3 Auditing Procedures

(a) the sponsor should ensure that the auditing of clinical trials/systems is conducted in accordance with the sponsor's written procedures on what to audit, how to audit, the frequency of audits, and the form and content of audit reports;

(b) the sponsor's audit plan and procedures for a trial audit should be guided by the importance of the trial to submissions to regulatory authorities, the number of subjects in the trial, the type and complexity of the trial, the level of risks to the trial subjects, and any identified problem(s);

Regulile pentru buna practică în studiul clinic

5.19.1 Scopul

Scopul auditului sponsorului, care este independent şi separat de monitorizarea de rutină sau de funcţiile controlului de calitate, trebuie să fie evaluarea desfăşurării studiului şi a respectării protocolului, a procedurilor standard de lucru, a Regulilor pentru Buna Practică în Studiul Clinic şi reglementărilor legale în domeniu.

5.19.2 Selecţia şi calificarea persoanelor care efectuează auditul

(a) sponsorul trebuie să numească pentru executarea auditului persoane care sunt independente de studiul clinic;

(b) sponsorul trebuie să asigure că persoana care efectuează auditul este calificată prin cursuri şi experienţă pentru a desfăşura corect audituri. Calificarea persoanei care efectuează un audit trebuie argumentată prin documente adecvate.

5.19.3 Proceduri de audit

(a) sponsorul trebuie să asigure că auditul studiului clinic/sistemului se desfăşoară în concordanţă cu procedurile scrise ale sponsorului, în ceea ce priveşte: ce să controleze, cum să procedeze, frecvenţa auditurilor, forma şi conţinutul raportului privind auditul;

(b) planul de audit al sponsorului şi procedurile de audit trebuie să fie orientate în funcţie de importanţa studiului care va fi supus autorităţilor legale, numărul subiecţilor incluşi în studiu, tipul şi complexitatea studiului, gradul de risc pentru subiecţii studiului şi alte probleme care există;

(c) the observations and findings of the auditor(s) should be documented;

(c) observațiile şi constatările făcute de persoana care efectuează auditul trebuie consemnate în documente;

(d) to preserve the independence and value of the audit function, the regulatory authority(ies) should not routinely request the audit reports. Regulatory authority(ies) may seek access to an audit report on a case by case basis when evidence of serious GCP non-compliance exists, or in the course of legal proceedings;

(d) pentru păstrarea independenței şi valorii funcției auditului, în general autoritățile legale nu trebuie să ceară rapoartele de audit. Autoritățile legale pot solicita accesul la un raport de audit în situațiile în care se evidențiază existența unei nerespectări grave a Regulilor pentru Buna Practică în Studiul Clinic sau în cadrul procedurilor legale;

(e) when required by applicable law or regulation, the sponsor should provide an audit certificate.

(e) cînd este prevăzut prin reglementările legale în domeniu, sponsorul trebuie să prezinte un certificat de audit.

5.20 Noncompliance

5.20 Abaterea de la complianță

5.20.1 Noncompliance with the protocol, SOPs, GCP, and/or applicable regulatory requirement(s) by an investigator/institution, or by member(s) of the sponsor's staff should lead to prompt action by the sponsor to secure compliance.

5.20.1 Nerespectarea protocolului, a procedurilor standard de lucru, Regulilor pentru Buna Practică în Studiul Clinic şi/sau a reglementărilor legale în domeniu, trebuie să determine prompt sponsorul să ia măsuri pentru a asigura complianța

5.20.2 If the monitoring and/or auditing identifies serious and/or persistent noncompliance on the part of an investigator/institution, the sponsor should terminate the investigator's/ institution's participation in the trial. When an investigator's/institution's participation is terminated because of noncompliance, the sponsor should notify promptly the appropriate authority(ies);

5.20.2 Dacă prin controlul monitorului sau persoanei care efectuează auditul se identifică abateri grave şi/sau persistente din partea investigatorului (instituției), sponsorul trebuie să oprească participarea instituției – investigatorului la studiu. Dacă participarea unui investigator/instituție la un studiu este întreruptă datorită abaterilor, sponsorul trebuie să informeze prompt autoritățile legale.

5.21 Premature Termination or Suspension of a Trial

If a trial is prematurely terminated or suspended, the sponsor should promptly inform the investigators/ institutions, and the regulatory authority(ies) of the termination or suspension and the reason(s) for the termination or suspension. The IRB/IEC should also be informed promptly and provided the reason(s) for the termination or suspension by the sponsor or by the investigator/ institution, as specified by the applicable regulatory requirement(s).

5.21 Terminarea prematură a studiului sau suspendarea acestuia

Dacă studiul este oprit prematur sau este întrerupt, sponsorul trebuie să informeze prompt investigatorul/ instituția şi autoritățile legale despre terminarea sau suspendarea şi motivele opririi sau întreruperii. CE trebuie de asemenea informat prompt despre motivele opririi sau întreruperii studiului, de către sponsor sau de către investigator/instutuție, în conformitate cu reglementările legale în domeniu.

5.22 Clinical Trial/Study Reports

Whether the trial is completed or prematurely terminated, the sponsor should ensure that the clinical trial reports are prepared and provided to the regulatory agency(ies) as required by the applicable regulatory requirement(s). The sponsor should also ensure that the clinical trial reports in marketing applications meet the standards of the ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports. (NOTE: The ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports specifies that abbreviated study reports may be acceptable in certain cases.)

5.22 Rapoartele studiului clinic

Cînd studiul este oprit sau întrerupt prematur sponsorul trebuie să asigure că rapoartele clinice sunt pregătite şi prezentate organismelor legale. Sponsorul trebuie de asemenea să asigure că rapoartele studiului clinic cuprinse în cererile de autorizare a punerii pe piață a produselor respectă prevederile legale în vigoare.

5.23 Multicentre Trials

For multicentre trials, the sponsor should ensure that:

5.23 Studii multicentrice

Pentru studii multicentrice sponsorul trebuie să asigure următoarele:

5.23.1 All investigators conduct the trial in strict compliance with the protocol agreed to by the sponsor and, if required, by the regulatory authority(ies), and given approval/ favourable opinion by the IRB/IEC.

5.23.1 Toți investigatorii desfăşoară studiul cu respectarea strictă a protocolului acceptat de sponsor şi de autoritățile legale şi dacă s-a obținut aprobarea CE.

5.23.2 The CRFs are designed to capture the required data at all multicentre trial sites. For those investigators who are collecting additional data, supplemental CRFs should also be provided that are designed to capture the additional data.

5.23.2 Fişa de raportare a cazului este destinată să cuprindă datele prevăzute în toate locurile studiului multicentric; acei investigatori care culeg date în plus, trebuie să prezinte o fişă de raportare a cazului suplimentară destinată să cuprindă datele adiționale.

5.23.3 The responsibilities of a coordinating investigator(s) and the other participating investigators are documented prior to the start of the trial.

5.23.3 Responsabilitățile investigatorului coordonator şi ale altor investigatori participanți sunt cuprinse în documente înainte de începerea studiului.

5.23.4 All investigators are given instructions on following the protocol, on complying with a uniform set of standards for the assessment of clinical and laboratory findings and on completing the CRFs.

5.23.4 Toți investigatorii au instrucțiuni scrise privind respectarea protocolului, pentru a se conforma unui sistem uniform de standarde pentru evaluarea constatărilor clinice şi de laborator şi pentru completarea fişelor de raportarea a cazului.

5.23.5 Communication between investigators is facilitated.

5.23.5 Este asigurată comunicarea între investigatori.

6. CLINICAL TRIAL PROTOCOL AND PROTOCOL AMENDAMENT(s)

The contents of a trial protocol should generally include the following topics. However, site specific information may be provided on separate protocol page(s), or addressed in a separate agreement, and some of the information listed below may be contained m other protocol referenced

6.PROTOCOLUL STUDIULUI CLINIC ŞI AMENDAMENTELE LA PROTOCOL

Conținutul unui protocol pentru studiu clinic trebuie să includă, în general, o serie de puncte care vor fi enumerate în cele ce urmează. Totuşi pot fi prezentate pe pagini separate ale protocolului unele informații specifice locului sau adresate într-o convenție separată, iar unele din informațiile

documents, such as an Investigator's Brochure.

enumerate mai jos pot fi conținute în alte documente de referință ale protocolului, cum este Broşura Investigatorului.

6.1 General Information

6.1 Informații generale

6.1.1 Protocol title, protocol identifying number, and date. Any amendment(s) should also bear the amendment number(s) and date(s).

6.1.1 Titlul protocolului, numărul de identificare al protocolului şi data. Oricare amendament trebuie de asemenea să poarte numărul amendamentului şi data.

6.1.2 Name and address ofthe sponsor and monitor (if other than the sponsor).

6.1.2 Numele şi adresa sponsorului şi monitorului (dacă este altcineva decît sponsorul).

6.1.3 Name and title of the person(s) authorized to sign the protocol and the protocol amendment(s) for the sponsor.

6.1.3 Numele şi titlul persoanei(lor) autorizate de sponsor să semneze protocolul şi amendamentul(ele) acestuia.

6.1.4 Name, title, address, and telephone number(s) ofthe sponsor's medical expert (or dentist when appropriate) for the trial.

6.1.4 Numele, titlul, adresa şi numărul/ ele de telefon al expertului medical al sponsorului pentru studiu.

6.1.5 Name and title of the investigator(s) who is (are) responsible for conducting the trial, and the address and telephone number(s) ofthe trial site(s).

6.1.5 Numele şi titlul investigatorului care este responsabil pentru desfăşurarea studiului, şi adresa şi numărul de telefon de la locul studiului.

6.1.6 Name, title, address, and telephone number(s) of the qualified physician (or dentist, if applicable) who is responsible for all trial-site related medical (or dental) decisions (if other that investigator).

6.1.6 Numele, titlul, adresa şi numărul/ ele de telefon al medicului calificat, care este responsabil (dacă există alții decît investigatorul) pentru deciziile medicale la toate locurile de desfăşurare a studiului.

6.1.7 Name(s) and address(es) of the clinical laboratory(ies) and other medical and/or technical department(s) and/or institutions involved in the trial.

6.1.7 Numele şi adresa laboratorului clinic şi/sau a altor departamente tehnice şi/sau instituții implicate în studiu.

6.2 Background Information

6.2 Informații de fond

6.2.1 Name and description of the investigational product(s).

6.2.1 Numele şi descrierea produsului investigat.

6.2.2 A summary of findings from nonclinical studies that potentially have clinical significance and from clinical trials that are relevant to the trial.

6.2.2 Un sumar al constatărilor din studiile neclinice care au o semnificație clinică potențială şi din studiile clinice care sunt relevante pentru studiu.

6.2.3 Summary of the known and potential risks and benefits, if any, to human subjects.

6.2.3 Sumarul riscurilor şi beneficiilor (dacă există), pentru subiecții umani.

6.2.4 Description of and justification for the route of administration, dosage, dosage regimen, and treatment period(s).

6.2.4 Descrierea şi justificarea căii de administrare, a dozelor şi modului de administrare şi perioadei de tratament.

6.2.5 A statement that the trial will be conducted in compliance with the protocol, GCP and the applicable regulatory requirement(s).

6.2.5 O declarație (dare de seamă) că studiul se va desfăşura în concordanță cu protocolul, Regulile pentru Buna Practică în Studiul Clinic şi reglementările legale în domeniu.

6.2.6 Description o the population to be studied.

6.2.6 Descrierea (caracterizarea) populației care trebuie studiată.

6.2.7 References to literature and data that are relevant to the trial, and that provide background for the trial.

6.2.7 Referirile la literatură şi datele care sunt relevante pentru studiu şi că prezintă informații de bază pentru studiu.

6.3 Trial Objectives and Purpose

A detailed description of the objectives and the purpose of the trial.

6.3 Obiectivele şi scopul studiului

O descriere detaliată a obiectivelor şi scopului studiului.

6.4 Trial Design

The scientific integrity of the trial and the credibility of the data from the trial depend substantially on the trial design. A description of the trial design, should include:

6.4 Proiectul studiului (Planul)

Integritatea ştiinţifică a studiului şi credibilitatea datelor din studiu depind în special de proiectul studiului. O descriere a proiectului studiului trebuie să includă:

6.4.1 A specific statement of the primary endpoints and the secondary endpoints, if any, to be measured during the trial.

6.4.1 O declarare a obiectelor principale şi secundare, dacă există, care trebuie apreciate în cursul studiului.

6.4.2 A description of the type/design of trial to be conducted (e.g., double-blind, placebo-controlled, parallel design) and a schematic diagram of trial design, procedures, and stages;

6.4.2 O descriere a tipului şi proiectului studiului care trebuie desfăşurat (ex. dublu orb, controlat cu placebo, planificat paralel) şi o diagramă schematică a planului, procedurilor şi etapelor;

6.4.3 A description of the measures taken to minimize/avoid bias, including:
(a) randomization;
(b) bilinding.

6.4.3 O descriere a măsurilor luate pentru reducerea/evitarea erorilor, incluzînd:
(a) randomizarea;
(b) sistemul "orb".

6.4.4 A description of the trial treatment(s) and the dosage and dosage regimen of the investigational product(s). Also include a description of the dosage form, packaging, and labelling of the investigational product(s).

6.4.4 O descriere a tratamentului în cursul studiului, a dozelor şi modului de administrare. De asemenea include descrierea formei de condiţionare, amabalarea şi etichetarea produsului investigat.

6.4.5 The expected duration of subject participation, and a description of the sequence and duration of all trial periods, including follow-up, if any.

6.4.6 A description of the "stopping rules" or "discontinuation criteria" for individual subjects, parts of trial, and entire trial.

6.4.7 Accountability procedures for the investigational product(s), including the placebo(s) and comparator(s).

6.4.8 Maintenance of trial treatment randomization codes and procedures for breaking codes.

6.4.9 The identification of any data to be recorded directly on the CRFs (i.e. no prior written or electronic record of data), and to be considered to be source data.

6.5 Selection and Withdrawal of Subjects

6.5.1 Subject inclusion criteria.

6.5.2 Subject exclusion criteria.

6.5.3 Subject withdrawal criteria (i.e. terminating investigational product treatment/trial treatment) and procedures specifying:

6.4.5 Estimarea duratei de participare a subiectului şi o descriere a secvenței şi duratei tuturor etapelor studiului, incluzînd şi pe cele care urmează după aceasta, dacă sunt prevăzute.

6.4.6 O descriere a "regulilor de prore" sau "criteriile pentru întrepupere" pentru un subiect, de a participa şi de a intra în studiu.

6.4.7 Justificarea procedurilor de gestionare a produsului investigat incluzînd pe cel placebo sau de referință, dacă există.

6.4.8 Păstrarea codurilor de randomizare a tratamentului din studiu şi a procedurilor pentru dezvăluirea codurilor.

6.4.9 Identificarea fiecărei date care trebuie înregistrată direct în fişa de raportare a cazului (ex. nu înainte de înregistrarea scrisă sau electronică a datelor) şi care trebuie să fie considerate a fi date sursă (de bază).

6.5 Selecția şi retragerea subiecților

6.5.1 Criterii de includere a subiecților

6.5.2 Criterii de excludere a subiecților

6.5.3 Criterii de retragere a subiectului (ex. terminarea tratamentului cu produsul investigat/tratamentul studiat) şi precizarea procedurilor:

(a) when and how to withdraw subjects from the trial/ investigational product treatment;
(b) the type and timing of the data to be collected for withdrawn subjects;

(c) whether and how subjects are to be replaced;
(d) the follow-up for subjects withdrawn from investigational product treatment/trial treatment.

(a) cînd şi cum pot subiecţii să se retragă din studiul/tratamentul cu produsul investigat;
(b) tipul şi momentul colectării datelor care trebuie obţinute pentru subiecţii retraşi;

(c) dacă şi cum vor fi înlocuiţi;
(d) urmărirea ulterioară a subiecţilor retraşi din tratamentul cu produsul investigat/tratamentul studiat.

6.6 Treatment of Subjects

6.6.1 The treatment(s) to be administered, including the name(s) of all the product(s), the dose(s), the dosing schedule(s), the route/mode(s) of administration, and the treatment period(s), including the follow-up period(s) for subjects for each investigational product treatment/trial treatment group/arm of the trial.

6.6.2 Medication(s)/treatment(s) permitted (including rescue medication) and not permitted before and/or during the trial.

6.6.3 Procedures for monitoring subject compliance.

6.6 Tratamentul care se administrează subiecţilor

6.6.1 Tratamentul pentru administrare cuprinzînd numele tuturor produselor, dozele, schema de administrare a dozelor, calea/modul de administrare şi perioada de tratament, incluzînd şi perioada de urmărire ulterioară a tratamentului, pentru fiecare tratament cu produs investigat/grup de tratament studiat/braţ de tratament.

6.6.2 Medicaţia /tratamentul permis (incluzînd medicaţia în caz de urgenţă) şi nepermis înainte şi/sau în cursul studiului.

6.6.3 Proceduri de monitorizare a respectării de către subiect a condiţiilor studiului.

ICH Guideline for Good Clinical Practice	Regulile pentru buna practică în studiul clinic
6.7 Assessment of Efficacy	**6.7 Evaluarea eficacității**
6.7.1 Specification of the efficacy parameters.	6.7.1 Precizarea parametrilor de siguranță
6.7.2 Methods and timing for assessing, recording, and analysing of efficacy parameters.	6.7.2 Metodele şi momentul evaluării , înregistrării şi analizării parametrilor de eficacitatae.
6.8 Assessment of Safety	**6.8 Evaluarea siguranței**
6.8.1 Specification of safety parameters.	6.8.1 Specificarea parametrilor de siguranță;
6.8.2 The methods and timing for assessing, recording and analysing safety parameters.	6.8.2 Metodele şi momentele pentru aprecierea, înregistrarea şi analiza parametrilor de siguranță;
6.8.3 Procedures for eliciting reports of and recording and reporting adverse events and intercurrent illnesses.	6.8.3 Procedurile pentru obținerea rapoartelor şi pentru înregistrarea şi raportarea evenimentelor adverse şi a bolilor intercurente;
6.8.4 The type and duration of the follow-up of subjects after adverse events.	6.8.4 Modul şi durata supravegherii subiectului după evenimentul advers.
6.9 Statistics	**6.9 Statistica**
6.9.1 A description of the statistical methods to be employed, including timing of any planned interim analysis(ses).	6.9.1 O descriere a metodelor statistice folosite, incluzînd momentul pentru fiecare analiză provizorie.
6.9.2 The number of subjects planned to be enrolled. In multicentre trials, the numbers of enrolled subjects projected for each trial site should be specified. Reason for choice of sample size, including reflections on (or	6.9.2 Numărul subiecților planificați să fie incluşi. În studii multicentrice trebuie precizat numărul prevăzut de subiecți care să fie incluşi în fiecare loc al studiului. Argumentul pentru aprecierea cantității mostrelor,

calculations of) the power of the power of the trial and clinical justification.

6.9.3 The level of significance to be used.

6.9.4 Criteria for the termination of the trial.

6.9.5 Procedure for accounting for missing, unused, and spurious data.

6.9.6 Procedures for reporting any deviation(s) from the original statistical plan (any deviation(s) from the original statistical plan should be described andjustified in protocol and/or in the final i-eport, as appropriate.)

6.9.7 The selection of subjects to be included in the analyses (e.g. all randomized subjects, all dosed subjects, all eligible subjects, evaluable subjects).

incluzînd considerații (sau calcularea) privind puterea studiului şi justificarea clinică.

6.9.3 Nivelul de semnificație care trebuie folosit.

6.9.4 Criterii pentru terminarea studiului.

6.9.5 Procedura de gestionare a datelor omise, nefolosite sau falsificate.

6.9.6 Proceduri de raportare a fiecărei abateri de la planul statistic original (orice deviație de la planul statistic original trebuie descrisă şi justificată în protocol şi/sau în raportul final, dacă este cazul).

6.9.7 Selecția subiecților care să fie incluşi pentru analize (ex. toți subiecții randomizați, toți subiecții care primesc anumite doze, toți subiecții potriviți, subiecții evaluați).

6.10 Direct Access to Source Data/Documents

The sponsor should ensure that it is specified in the protocol or other written agreement that the investigator(s)/ institution(s) will permit trial- related monitoring, audits, IRB/IEC review, and regulatory inspection(s), providing direct access to source data/documents.

6.10 Accesul direct la datele sursă/ Documente

Sponsorul trebuie să asigure că este specificat în protocol sau în alte convenții scrise că investigatorul/ instituția trebuie să permită controlul monitorului, auditul verificarea de către CE şi inspecția legală, asigurînd accesul direct la datele/documentele de bază (sursă).

6.11 Quality Control and Quality Assurance

6.12 Ethics

Description of ethical considerations relating to the trial.

6.13 Data Handling and Record Keeping

6.14 Financing and Insurance

Financing and insurance, if not addressed in a separate agreement.

6.15 Publication Policy

Publication policy, ifnot addressed in a separate agreement.

7. INVESTIGATOR'S BROCHURE

7.1 Introduction

The Investigator's Brochure (IB) is a compilation of the clinical and nonclinical data on the investigational product(s) that are relevant to the study of the product(s) in human subjects. Its purpose is to provide the investigators and others involved in the trial with the information to facilitate their understanding of the rationale for, and their compliance with, many key features of the protocol, such as the dose, dose frequency/interval, methods of administration and safety monitoring procedures.

The IB also provides insight to support the clinical management of the study subjects during the course of the clinical trial. The information should be presented in a concise, simple, objective, balanced, and non-promotional form that enables a clinician, or potential investigator, to understand it and make his/her own

6.11 Controlul calității şi asigurarea calității

6.12 Etică

Descrierea considerațiilor etice referitoare la studiu

6.13 Manevrarea datelor şi păstrarea înregistrărilor

6.14 Finanțarea şi asigurarea

Finanțarea şi asigurarea dacă sunt prevăzute într-o convenție separată.

6.15 Politica privind publicarea

Măsurile pentru publicare dacă nu au fost prevăzute într-o convenție separată.

7. BROŞURA INVESTIGATORULUUI

7.1 Introducere

Broşura investigatorului este o compilare a unor date neclinice şi clinice despre produsul investigat care sunt relevante pentru studierea produsului pe subiecți umani. Scopul ei este să ofere investigatorului şi altor persoane implicate în studiu informații care să favorizeze înțelegerea de către aceştia a motivelor pentru respectarea multor aspecte cheie ale protocolului, cum ar fi doze, intervalul/frecvența dozelor, modul de administrare şi siguranța procedurilor de monitorizare. De asemenea, Broşura investigatorului prezintă explicații care stau la baza managementului clinic pentru subiecții studiului clinic. Informațiile trebuie prezentate într-o formă concisă, simplă, obiectivă, echilibrată şi nepromoțională care să facă capabil clinicianul sau potențialul investigator să le înțeleagă şi să-i permită acestuia o evaluare personală fără erori a raportului risc-beneficiu caracteristic studiului propus.

unbiased risk-benefit assessment of the appropriateness of the proposed trial. For this reason, a medically qualified person should generally participate in the editing of an IB, but the contents of the IB should be approved by the disciplines that generated the described data.

This guideline delineates the minimum information that should be included in an IB and provides suggestions for its layout. It is expected that the type and extent of information available will vary with the stage of development of the investigational product. If the investigational product is marketed and the pharmacology is widely understood by medical practitioners, an extensive IB may not be necessary. Where permitted by regulatory authorities, a basic product information brochure, package leaflet, or labelling may be an appropriate alternative, provided that it includes current, comprehensive, and detailed information on all aspects of the investigational product that might be of importance to the investigator. If a marketed product is being studied for a new use (i.e., a new indication), an IB specific to that new use should be prepared. The IB should be reviewed at least annually and revised as necessary in compliance with a sponsor`s written procedures. More frequent revision may be appropriate depending on the stage of development and the generation of relevant new information. However, in accordance with Good Clinical Practice, relevant new information may be so important that it should be communicated to the investigators, and possible to the Institutional Review Boards (IRBs)/Independent Ethics Committees

Din acest motiv pentru editarea unei Broşuri a Investigatorului trebuie să participe persoane calificate în medicină, dar conținutul Broşurii Investigatorului trebuie aprobat în cadrul disciplinelor care au generat datele prezentate.

Acest document conturează minimum de informații care trebuie incluse în Broşura Investigatorului şi prezintă sugestii pentru planul său. Este de aşteptat ca tipul şi bogăția informațiilor disponibile să varieze cu stadiul evoluției studiului produsului investigat. Dacă produsul investigat este autorizat pentru punere pe piață şi farmacologia lui este binecunoscută de medici, nu este necesară o Broşură a Investigatorului bogată.

Poate fi folosită ca o alternativă potrivită broşura cu informații de bază despre produs, prospectul de ambalaj sau etichetă, prezentate dacă ele includ informații actuale, suficiente şi detaliate privind toate aspectele produsului investigat care pot avea importanță pentru investigator. Dacă un produs autorizat este studiat pentru un nou mod de folosire (ex. o indicație terapeutică nouă), trebuie pregătită o Broşură a Investigatorului specifică pentru acest nou mod de folosire. Broşura Investigatorului trebuie verificată anual şi revizuită dacă este necesar în concordanță cu procedurile scrise ale sponsorului. Mult mai frecvent revizuirea poate fi adaptată în funcție de etapa de dezvoltare şi obținerea noilor informații relevante. Totuşi, în concordanță cu Regulile pentru Buna Practică în Studiul Clinic, o nouă informație relevantă poate fi atît de importantă încît să trebuiască să fie inclusă în Broşura Investigatorului

(IECs) and/or regulatory authorities before it is included in a revised IB.

Generally, the sponsor is responsible for ensuring that an up-to-date IB is made available to the investigator(s) and the investigators are responsible for providing the up-to-date IB to the responsible IRBs/IECs. In the case of an investigator-sponsored trial, the sponsor-investigator should determine whether a brochure is available from the commercial manufacturer. If the investigational product is provided by the sponsor-investigator, then he or she should provide the necessary information to the trial personnel. In cases where preparation of a formal IB is impractical, the sponsor-investigator should provide, as a substitute, an expanded background information section in the trial protocol that section in the trial protocol that contains the minimum current information described in this guideline.

revizuită (doar după comunicarea ei prealabilă investigatorilor şi posibil CE şi/sau altor autorităţi).

În general, sponsorul asigură Broşura Investigatorului actualizată iar investigatorul este responsabil pentru prezentarea Broşurii Investigatorului actualizate CE. În cazul în care un investigator sponsorizează un studiu, sponsorul investigator trebuie să hotărască dacă broşura este disponibilă de la un producător comercial. Dacă produsul investigat este prezentat de un sponsor investigator, atunci acesta trebuie să ofere informaţii personalului studiului. În cazul în care nu se poate elabora o Broşură a Investigatorului, sponsorul investigator trebuie să prezinte ca înlocuitor, în protocolul studiului, un capitol de informaţii bogate de fond, care să conţină minimum de informaţii recomandate în acest document.

7.2 General Considerations

The IB should include:

7.2.1 Title Page

This should provide the sponsor's name, the identity of each investigational product (i.e., research number, chemical or approved generic name, and trade name(s) where legally permissible and desired by the sponsor), and the release date. It is also suggested that an edition number and a reference to the number and date of the edition that it supersedes, be provided.

7.2.2 Confidentiality Statement

The sponsor may wish to include a statement instructing the investigator/recipients to treat the IB as a confidential document for the sole information and use of the investigator's team and the IRB/IEC.

7.3 Contents of the Investigator's Brochure

The IB should contain the following sections, each with literature references where appropriate:

7.3.1 Table of Contents

An example of the Table of Contents is given in Appendix 2

7.3.2 Summary

A brief summary (preferably not exceeding two pages) should be given, highlighting the significant physical, chemical, pharmaceutical,

7.2 Considerații generale

Broşura Investigatorului trebuie să cuprindă:

7.2.1Titlul paginii

Aceasta trebuie să precizeze numele sponsorului, identitatea fiecărui produs investigat (ex. numărul studiului, denumirea chimică şi generică aprobată şi numele comercial cînd este posibil din punct de vedere legal şi agregat de sponsor) şi data curentă. De asemenea este bine să existe numărul ediției şi data.

7.2.2 Convenția de confidențialitate

Sponsorul poate dori să includă o convenție privind modul de abordare a Broşurii Investigatorului de către investigator, cei care o păstrează ca pe un document confidențial numai pentru informații şi care să fie folosit numai de echipa investigatorului şi CE.

7.3 Conținutul Broşurii Investigatorului

Broşura Investigatorului trebuie să conțină următoarele capitole, fiecare cu referire la literatură atunci cînd este cazul:

7.3.1 Cuprins

Un exemplu de cuprins este redat în Anexa 2

7.3.2 Sumar

Un sumar scurt (preferabil să nu depăşească două pagini) care să cuprindă informațiile semnificative despre proprietățile fizice, chimice, farmaceutice, farmacologice,

pharmacological, toxicological, pharmacokinetic, metabolic, and clinical information available that is relevant to the stage of clinical development of the investigational product.

toxicologice, metabolice şi clinice disponibile care sunt relevante, etapa clinică de dezvoltare (evoluție) a produsului investigat.

7.3.3 Introduction

A brief introductory statement should be provided that contains the chemical name (and generic and trade name(s) when approved) of the investigational product(s), all active ingredients, the investigational product(s) pharmacological class and its expected position within this class (e.g. advantages), the rationale for performing research with the investigational product(s), and the anticipated prophylactic, therapeutic, or diagnostic indication(s). Finally, the introductory statement should provide the general approach to be followed in evaluating the investigational product.

7.3.3 Introducere

O scurtă introducere trebuie să precizeze următoarele: numele (generic sau comercial dacă a fost aprobat) produsului investigat, toate substanțele active conținute de acesta, grupa terapeutică şi poziția pentru care este prevăzută includerea produsului şi indicațiile anticipate profilactice, terapeutice, de diagnostic. În final introducerea trebuie să ofere linia generală care trebuie urmărită în evaluara produsului investigat.

7.3.4 Physical, Chemical, and Pharmaceutical Properties and Formulations

A description should be provided of the investigational product substance(s) (including chemical and/or structural formula(e)), and a brief summary should be given of relevant physical, chemical, and pharmaceutical properties.

To permit appropriate safety measures to be taken in the course of the trial, a description of the formulation(s) to be used, including excipients, should be provided and justified if clinically relevant. Instructions for the storage and handling of the dosage form(s) should also be given.

7.3.4. Formularea şi proprietățile fizice, chimice şi farmaceutice

Trebuie prezentată o descriere a substanțelor produsului investigat (incluzînd formula chimică/ structurală), şi trebuie prezentat un scurt sumar al principalelor proprietăți fizice, chimice şi farmaceutice.

Pentru a permite măsurile potrivite care trebuie luate în cursul studiului, trebuie folosită o descriere a formulării, incluzînd toți excipienții şi justificările relevante pentru clinică. Trebuie de asemenea prezentate instrucțiunile pentru păstrarea şi manipularea

Any structural similarities to other known compounds should be mentioned.

7.3.5 Nonclinical Studies

Introduction:

The results of all relevant nonclinical pharmacology, toxicology, pharmacokinetic, and investigational product metabolism studies should be provided in summary form. This summary should address the methodology used, the results, and a discussion of the relevance of the findings to the investigated therapeutic and the possible unfavourable and unintended effects in humans.

The information provided may include the following, as appropriate if known/available:

- Species tested.
- Number and sex of animals in each group.
- Unit dose (e.g., milligram/ kilogram (mg/kg)).
- Dose interval.
- Route of administration.
- Duration of dosing.
- Information on systemic distribution.
- Duration of post-exposure follow-up.

formelor condiționate.
Trebuie menționate oricare asemănare structurală cu un compus cunoscut.

7.3.5 Studii non-clinice

Întroducere:

Rezultatele tuturor studiilor relevante de farmacologie, toxicologie, farmacocinetică şi metabolism pentru produsul investigat trebuie prezentate sub formă de rezumat. Acest rezumat trebuie să precizeze metodologia folosită, rezultatele şi un comentariu al constatărilor relevante pentru investigarea terapeutică şi pentru posibilele efecte nefavorabile sau neintenționate la om.

Informațiile oferite trebuie să includă următoarele, într-o formă corespunzătoare, dacă se cunosc/sunt disponibile:

- Specii testate;
- Numărul şi sexul animalelor în fiecare grup;
- Doză pe unitate (ex. miligram/kilogram (mg/kg);
- Intervalul între doze;
- Calea de administrare;
- Durata administrării produsului ;
- Informații privind distribuția sistemică;
- Durata de supraveghere după tratament

Results, including the following aspects:

- nature and frequency of pharmacological or toxic effects;
- severity or intensity of pharmacological or toxic effects;
- time to onset of effects;
- versibility of effects;
- duration of effects;
- dose response.

Tabular format/listings should be used whenever possible to enhance the clarity of the presentation.

The following sections should discuss the most important findings from the studies, including the dose response of observed effects, the relevance to humans, and any aspects to be studied in humans. If applicable, the effective and nontoxic dose findings in the same animal species should be compared (i.e., the therapeutic index should be discussed). The relevance of this information to the proposed human dosing should be addressed. Whenever possible, comparisons should be made in terms of blood/tissue levels rather than on a mg/kg basis.

(a) Nonclinical Pharmacology

A summary of the pharmacological aspects of the investigational product and, where appropriate, its significant metabolites studied in animals should be included. Such a summary should incorporate studies that assess potential therapeutic activity (e.g., efficacy models, receptor binding, and specificity) as well as those that assess safety (e.g., special studies to assess pharmacological actions other than the

Rezultatele incluzînd următoarele aspecte:

- natura şi frecvența efectelor toxice sau farmacologice;
- severitatea sau intensitatea efectelor toxice sau farmacologice;
- momentele urmării efectelor;
- durata efectelor;
- răspunsul la doză.

Cînd este posibil trebuie folosite tabele/liste pentru a avantaja claritatea prezentării.

Următoarele capitole trebuie să dezvolte cele mai importante constatări din studii, incluzînd efectele doză-răspuns, importanța lor pentru om şi oricare aspect care va fi studiat la om. Dacă este necesar, dozele găsite active dar netoxice la aceleaşi specii de animale trebuie comparate (ex. trebuie discutat indicele terapeutic).

Relevanța acestei informații pentru decizia dozei la om trebuie comunicată. Dacă este posibil mai degrabă trebuie făcute comparațiile în sînge/țesuturi decît pe baza exprimării în mg/kg.

(a) Farmacologia preclinică

Poate fi inclus un sumar al aspectelor farmacologice ale produsului investigat, dacă este cazul, metaboliții lui semnificativi studiați la animale. Un astfel de sumar trebuie să încorporeze studii care evidențiază potențiala activitate terapeutică (ex. modele de eficacitate, fixarea de receptori şi specificitate) ca şi aceea a certificării siguranței (ex. studii speciale care să evidențieze alte acțiuni farmacologice,

intended therapeutic effect(s)).

(b) Pharmacokinetics and Product Metabolism in Animals

A summary of the pharmacokinetics and biological transformation and disposition of the investigational product in all species studied should be given. The discussion of the findings should address the absorption and the local and systemic bioavailability of the investigational product and its metabolites, and their relationship to the pharmacological and toxicological findings in animal species.

(c) Toxicology

A summary of the toxicological effects found in relevant studies conducted in different animal species should be described under the following headings where appropriate:

- Single dose.
- Repeated dose.
- Carcinogenicity.
- Special studies (e.g. irritancy and sensitisation).
- Reproductive toxicity.
- Genotoxicity (mutagenicity).

7.3.6 Effects in Humans

Introduction:

A thorough discussion of the known effects of the investigational product(s) in humans should be provided, including information on pharmacokinetics, metabolism, pharmacodynamics, dose response, safety, efficacy, and other pharmacological activities. Where possible, a summary of each completed

altele decît efectul terapeutic intenționat).

(b) Farmacocinetica şi metabolismul produsului la animale

Trebuie să existe un sumar privind farmacocinetica produsului investigat, biotransformarea acestuia şi distribuția lui, constatate la toate speciile studiate. Discuțiile şi constatările trebuie să se refere la absorbția şi biodisponibilitatea produsului investigat şi a metaboliților lui şi relația acestora cu constatările farmacologice şi toxicologice la speciile animale.

(c) Toxicologie

Trebuie să existe un sumar al efectelor toxicologice găsite în studiile relevante desfăşurate pe anumite specii, urmărind următoarele obiective dacă este cazul:

- Doza unică;
- Doza repetată;
- Carcinogenitate;
- Studii speciale (ex. acțiune iritantă şi acțiune sensibilizantă);
- Toxicitatea asupra reproducerii;
- Genotoxicitatea (mutagenitatea).

7.3.6 Efecte la om

Întroducere:

Trebuie prezentat un comentariu cuprinzător privind administararea produsului investigat la om, incluzînd informarea privind farmacocinetica, metabolismul, farmacodinamia, răspunsul la doză, siguranța, eficacitatea şi alte activitați farmacologice. Unde este posibil,

clinical trial should be provided. Information should also be provided regarding results of any use of the investigational product(s) other than from in clinical trials, such as from experience after marketing.

(a) Pharmacokinetics and Product Metabolism in Humans

A summary of information on the pharmacokinetics of the investigational product(s) should be presented, including the following, if available:

- pharmacokinetics (including metabolism, as appropriate, and absorption, plasma protein binding, distribution, and elimination);
- bioavailability of the investigational product (absolute, where possible, and/or relative) using a reference dosage form;
- population subgroups (e.g., gender, age, and impaired organ function);
- interactions (e.g., product-product interactions and effects of food).
- other pharmacokinetic data (e.g., results of population studies performed within clinical trials(s)).

(b) Safety and Efficacy

A summary of information should be provided about the investigational product's/products' (including metabolites, where appropriate) safety, pharmacodynamics, efficacy, and dose response that where obtained from preceding trials in humans (healthy volunteers and/or patients).

trebuie inclus un sumar al fiecărui studiu clinic terminat. Trebuie de asemenea prezentate informații referitoare la rezultatele privind oricare altă utilizare a produsului investigat decît cea din studiile clinice, de exemplu experiența după punerea pe piață a acestora.

(a) Farmacocinetica şi metabolismul produsului la om

Trebuie prezentă o informație sumară a farmacocineticii produsului investigat, incluzînd următoarele:

- farmacocinetica (incluzînd metabolismul şi absorbția, fixarea de proteine plasmatice, disribuția şi eliminarea);
- biodisponibilitatea produsului investigat (absolută, unde este posibilă şi/sau relativă) folosind forme farmaceutice de referință;
- subgrupe de populație (ex. genetice, de vîrstă şi cu funcții afectate ale diferitelor organe);
- interacțiuni (ex. interacțiuni cu alte produse şi efectul alimentar);
- alte date privind farmacocinetica (ex. rezultate obținute de la cei care au efectuat studiile clinice).

(b) Siguranța şi eficacitatea

Trebuie prezentat un sumar al informațiilor despre produsul investigat (incluzînd metaboliții cînd este cazul), siguranța în administrare, farmacodinamica, eficacitatea şi relația doză-răspuns dacă a fost obținută în studiile precedente pe om (voluntari sănătoşi sau bolnavi).

The implications of this information should be discussed. In cases where a number of clinical trials have been completed, the use of integrated summaries on safety and efficacy across multiple trials by indication in subgroups may provide a clear presentation of the data. Tabular summaries of adverse drug reactions for all the clinical trials (including those from all the studied indications) would be useful. Important differences in adverse drug reaction patterns/incidences across indication or subgroups should be discussed.

The IB should provide a description of the possible risks and adverse drug reactions to be anticipated on the basis of prior experiences with the product under investigation and with related products. A description should also be provided of the precautions or special monitoring to be done as part of the investigational use of the product(s).

(c) Marketing Experience

The IB should identify countries where the investigational product has been marketed or approved. Any significant information arising from the marketed use should be summarised (e.g., formulations, dosages, routes of administration, and adverse product reactions).

The IB should also identify all countries where the investigational product did not receive approval/registration for marketing or was withdrawn from marketing/registration.

Importanța acestor informații trebuie comentată. În cazurile în care au fost finalizate un număr de studii clinice, folosirea unui rezumat al siguranței şi eficacității repetate în studii multiple pe subgrupe poate asigura o prezentare mai clară a datelor. Sunt folositoare tabelele care concentrează efectele adverse ale tuturor studiilor clinice (incluzînd pe cele privind toate indicațiile studiate). Trebuie comentate toate diferențele în reacțiile adverse cauze/incidente în relație cu indicațiile sau subgrupele.

Broşura Investigatorului trebuie să descrie riscul posibil şi reacțiile adverse care pot fi anticipate pe baza experienței anterioare cu produsul în curs de investigare şi a produselor înrudite. Trebuie de asemenea continuată o descriere a precauțiilor sau a monitorizării speciale care trebuie făcută ca parte a folosirii produsului investigat.

(c) Experiența după punerea pe piață

Broşura Investigatorului trebuie să precizeze țările în care produsul investigat este pe piața farmaceutică sau şi-a obținut autorizarea pentru aceasta. Trebuie prezentată oricare informație semnificatăvă care provine din folosirea produsului pe piața farmaceutică (ex. formulările, dozajul, calea de administare şi reacțiile adverse ale produsului). Broşura Investigatorului trebuie totodată să precizeze țările în care produsul investigat nu a primit autorizarea, a fost retras de pe piață sau i s-a retras autorizarea.

7.3.7 Summary of Data and Guidance for the Investigator

This section should provide an overall clinical data, and should summarise the information from various sources on different aspects of the investigational product(s), wherever possible. In this way, the investigator can be provided with the most informative interpretation of the available data and with an assessment of the implications of the information for future clinical trials. Where appropriate, the published reports on related products should be discussed. This could help the investigator to anticipate adverse drug reactions or other problems in clinical trials.

The overall aim of this section is to provide the investigator with a clear understanding of the possible risks and adverse reactions, and of the special tests, observations, and precautions that may be needed for a clinical trial. This understanding should be based on the available physical, chemical, pharmaceutical, pharmacological, toxicological, and clinical information on the investigational product(s). Guidance should also be provided to the clinical investigator on the recognition and treatment of possible overdose and adverse drug reactions that is based on previous human experience and on the pharmacology of the investigational product.

7.3.7 Sumarul datelor şi Ghidul pentru investigator

Acest capitol trebuie să cuprindă comentariile generale referitoare la datele neclinice şi trebuie să concentreze de cîte ori este posibil informațiile din diferite surse referitoare la aspectele diferite privind produsul investigat. În acest fel, investigatorul poate prezenta interpretări pe baza celor mai bune informații ale datelor disponibile şi cu precizarea implicațiilor acestor informații pentru studiile clinice viitoare. Cînd este cazul trebuie comentate rapoartele publicate privind produsele înrudite. Aceasta poate să ajute investigatorul să anticipeze reacțiile adverse sau alte probleme din studiul clinic.Scopul principal al acestui capitol este să-i ofere investigatorului o înțelegere clară a riscurilor posibile şi a reacțiilor adverse şi a testelor specifice, observațiilor şi precauțiilor care pot fi necesare pentru un studiu clinic. Această înțelegere trebuie să se bazeze pe informațiile fizice, chimice, farmaceutice, farmacologice, toxicologice şi clinice disponibile pentru produsul investigat. Trebuie de asemenea predat investigatorului clinic un Ghid privind recunoaşterea şi tratamentul posibilelor supradoze şi reacțiilor adverse care se bazează pe experiența umană previzibilă şi pe farmacologia produsului investigat

7.4 Appendix 1

TITLE PAGE (Example)

SPONSOR`S NAME
Product:

Research Number:

Name(s): Chemical, Greneric (if approved)
Trade Name(s) (if legally permis sible and desired by the sponsor):

INVESTIGATOR`S BROCHURE

Edition Number:

Release Date:

Repleases Previous Edition Number:

Date:

7.4 Anexa la Broşura Investigatorului
Exemplu pentru art. 7.2.1
TITLUL PAGINII

NUMELE SPONSORULUI
Produs:

Nr. studiului

Denumire: Chimică, generică (dacă este aprobată)
Nume comercial (dacă este permis legal şi aprobat de sponsor)

BROŞURA INVESTIGATORULUI

Nr. ediției:

Data emiterii:

Înlocuieşte numărul ediției anterioare:

Data:

7.5 APPENDIX 2
TABLE OF CONTENTS OF INVESTIGATOR`S BROCHURE(exampie)

-Confidentiality Statement
(optional)
- Signature Page (optional)
1 Table of Contents
2 Summary
3 Introduction
4 Physical, chemical, and Pharmaceutical Properties and Formulation
5 Nonclinical Studies
5.1 Nonclinical Pharmacology
5.2 Pharmackinerics and Product Metabolism in Animals

5.3 Toxicology
6. Effects and Humans
6.1 Pharmacokinetics and Product Metabolism in Humans
6.2 Safety and Efficacy

6.3 Marketing Experience

7. Summary of Data and Guidance for the Investigator

N.B: References on 1. Publications
2. Reports
These references should be found at the end of each chapter.

Appendices (if any)

7.5 ANEXA 2 la
BROŞURA INVESTIGATORULUI
Cuprinsul Broşurii Investigatorului (exemplu)

-Convenția de confidențialitate
(opțional)
-Pagina cu semnături (opțional)
1 Cuprins
2 Sumar
3 Întroducere
4 Proprietăți fizice, chimice, farmaceutice şi formulări

5 Studii preclinice
5.1 Farmacologia preclinică
5.2 Farmacocinetica şi metabolismul produsului la animale

5.3 Toxicitate
6. Efecte la om
6.1 Farmacocinetica şi metabolismul produsului
6.2 Siguranța şi eficacitatea la om

6.3 Experiența după punerea în vînzare a produsului
7. Sumarul datelor şi ghidul pentru investigator

N.B.Referiri la: 1. Publicații
2. Rapoarte
Aceste referiri trebuie să se găsească la sfîrşitul fiecărui capitol

Anexe (dacă există)

8. ESSENTIAL DOCUMENTS FOR THE CONDUCT OF A CLINICAL TRIAL

8.1 Introduction

Essențial Documents are those documents which individually and collectively permit evaluation of the conduct of a trial and the quality of the data produced.. These documents serve to dermonstrate the compliance of the investigator, sponsor, and monitor with the standards of Good Clinical Practice and with all applicable regulatory requirements.

Essential Documents aslo serve a number of other important purposes. Filing essential documents at the investigator/institution and sponsor sites in a timely manner can greatly assist in the successful management of a trial by the investigator, sponsor, and monitor. These documents are also the ones which are usually audited by the sponsor`s independent audit function and inspected by a regulatory authorit (ies) as part of the process to confirm the validity of the trial conduct and the integrity of the data collected.

The minimum list of essential documents whith has been developed follows. The various documents are grouped in three sections according to the stage of the trial during which they will normally be generated: (1)

before the clinical phase of the trial commences, (2) during the clinical conduct of the trial, and (3)after the completion or termination of the trial. A description is given of the purpose of each document, and whether it should be filed in either the investigator/

8. DOCUMENTELE ESENȚIALE PENTRU DESFĂȘURAREA UNUI STUDIU CLINIC

8.1 Introducere

Documentele esențiale sunt acelea care, fiecare în parte şi împreună permit evaluarea desfăşurării studiului şi calitatea datelor obținute.

Aceste documente sunt necesare pentru a demonstra respectarea de către investigator, sponsor şi monitor a standardelor cuprinse în Regulile pentru Buna Practică în Studiul Clinic şi a tuturor reglementărilor legale în domeniu.

De asemenea, Documentele esențiale sunt folosite pentru alte scopuri imporante. Consultând documentele esențiale la locul investigatorului/instituției şi la locul sponsorului în timp util se poate creşte succesul managerial al investigatorului, sponsorului şi monitorului în studiu.

Aceste documente constituie de asemenea subiecte pentru persoana care efectuează auditul independent al sponsorului şi pentru inspecția autorităților legale, ca parte din procesul de validare a desfăşurării studiului şi integrității datelor colectate. Vor fi redate liste cu un minimum de documente esențiale care sunt necesare. Diferitele documente sunt grupate în trei capitole formate în funcție de etapa studiului clinic la care se referă:

1. înainte de faza clinică a studiului;
2. în cursul studiului clinic;
3. după îndeplinirea studiului.

institution or sponsor files, or both. It is acceptable to combine some of the documents, provided the individual elements the individual elements are readily identificable.

Trial master files should be established at the beginning of the trial, both at the investigator /institution`s site and at the sponsor`s office. A final close-out of a trial can only be dane when the monitor has reviewed both investigator/ institution and sponsor files and confirmed that all necessary documents are in the appropriate files.

Any or all of the documents addressed in this guideline may be subject to, and should be available for, audit by the sponsor`s auditor and inspection by the regulatory authority(ies).

Se prezintă o explicare a scopului fiecărui document şi ea trebuie introdusă fie în dosarul investigatorului/instituției, fie al sponsorului, fie în amândouă.

Se acceptă combinarea documentelor, care evidențiază elementele care în final sunt identificabile.

Dosarul de bază al studiului trebuie stabilit la începutul studiului atât la biroul investigatorului/instituției cât şi la cel al sponsorului. Închiderea finală a studiului poate fi făcută de către monitor numai după ce acesta a verificat atât dosarul investigatorului/ instituției cât şi pe cel al sponsorului şi a confirmat că toate documentele necesare sunt cuprinse în dosarul potrivit.

Oricare document prezentat în acest ghid poate fi subiect pentru control şi trebuie prezentat persoanei care efectuează auditul pentru sponsor şi inspecției autorităților legale.

8.2 Înainte de faza clinică a studiului
Before the Clinical Phase of the Study Commences

În această perioadă de pregătire a studiului trebuie alcătuite şi următoarele documente care vor fi introduse în dosare în conformitate cu marcajele din cele ce urmează:
During this planning stage the following documents should be generated and should be on file before the trial formally starts

	Titlul documentului / Title of Document	**Scop/Purpose**	**În dosarul/ Located in Files of**	
			Investigator/ Instituție *Investigator/ Institution*	Sponsor/ *Sponsor*
8.2.1	**Broşura Investigatorului** *Investigator`s Brochure*	Pentru a asigura pe bază de documente că i-au fost predate investigatorului informațiile relevante şi ştiințifice actualizate despre produsul investigat. *To document that relevant and current scientific information about the investigational product has been provided to the investigator.*	X	X
8.2.2	**Protocolul semnat şi amendamentele dacă există, şi modelul fişei de raportare a cazului** ***Signed Protocol, Amendaments, if any, and Sample Case Report From***	Pentru a consemna acordul între investigatori şi sponsor privind protocolul/amendamentele şi Fişa de raportare a cazului. *To document investigator and sponsor agreement to the protocol/amendament(s) and CFR*	X	X
8.2.3	**Informațiile date subiectului studiului clinic** ***Information Given to Trial Subject*** **-Formularul de consimțământ informat (încluzînd toate traducerile)**	Pentru a consemna consimțământul informat	X	X

	-Informed Consent From (including all applicable translations) **-Oricare informație scrisă** ***-Any Other Written Information***	*To document the informed consent* Pentru a dovedi că subiecții vor primi informațiile potrivite în scris (din punct de vedere al consimțământului şi ca limbaj) pentru a constitui baza în care ei au posibilitatea să-şi exprime pe deplin consimțământul informat *To document that subject will be given appropriate written information (content and wording) to support their ability to give fully informed consent*	X	X
	-Anunțurile, modalitățile de anunțare a subiecților, despre inițierea studiului în vederea recrutării subiecților ***-Advertisement for subject Recruitment (if used)***	Pentru a dovedi că măsurile de recrutare sunt potrivite şi nu sunt coercitive *To document that recruitment measures are appropriate and not coercive*	X	
8.2.4	**Aspectele financiare ale studiului** ***Financial Aspects of the Trial***	Pentru a consemna convenția între investigator/ instituție şi sponsor privind aspectele financiare a studiului. *To document the financial agreement between the investigator/ institution and the sponsor for the trial.*	X	X
8.2.5	**Documentul de asigurare (cînd este necesar)** ***Insurance Statement (where required)***	Pentru a dovedi că va fi disponibilă compensarea subiecților în cazul afectării acestora în cursul studiului. *To document that compensation to subject(s) for trial-related injury will be available.*	X	X

8.2.6	**Înțelegerea (contractul) semnat între părțile implicate ex.** **Signed Agreement between Involved Parties, e.g.:** - **investigator/instituție şi sponsor** - ***investigator/institution and sponsor;*** - **investigator/instituție şi O.C.C** - ***investigator/institution and CRO;*** - **sponsor şi O.C.C** - ***sponsor and CRO;*** - **investigator/instituție şi autorități (cînd este cerut)** - ***investigator/institution and authority (where required)***	Să dovedească convenția To documents agreements.	X X	X (cînd este cerut) X
8.2.7	**Aprobarea datată a CE privind următoarele:** ***Dated, Documented Approval/ Favourable Opinion of Institutional Review Board (IRB) Independent Etics Committee (IEC) of the***	Pentru a dovedi că studiul a fost subiectul verificării CE şi a primit aprobarea *To document that the trial has been subject to IRB/IEC review and given approval/favourable opinion. To identify the version number and date of the document(s).*	X	X

	Following: **protocolul şi amendamentele** ***protocol and any amendments*** **Fişa de raportare a cazului (dacă este cazul)** ***CRF (if applicable)*** **Formularul pentru consimțământul informat, oricare informație scrisă care să fie predată subiectului;** ***Informed consent form(s), any other written information to be provided to the subject(s);*** **anunțuri sau alte modalități folosite pentru recrutarea subiecților (dacă există)** ***advertisement for subject recruitment (if used);*** **compensarea subiecților dacă există** ***subject compensation (if any);*** **oricare document care a primit aprobarea/ opinia favorabilă** ***any other documents given approval/ favourable opinion***	Pentru a identifica numărul versiunii documentului şi data acestuia		

101

8.2.8	**Comisia de Etică- structura CE** ***Institutional Review Board/ Independent Ethics Committe Composition***	Pentru a dovedi că CE este constituită în conformitate cu R.B.P.S.C *To document IRB/IEC is constituted in agreement with GCP*	X	X (cînd este cerut) *(where required)*
8.2.9	**Aprobarea protocolului/ pentru protocol/ confirmarea primirii acestuia emise de autoritățile legale** (unde este cazul) ***Regulatory Authority(ies) Autorisation/Approval/ Notifi Cation of Protocol(where required)***	Să dovedească că aprobarea din partea autorităților legale a fost obținută pentru începerea studiului clinic, înainte de încercarea studiului în concordanță cu reglementările legale în domeniu *To document appropriate authorisation/approval/ notification by the regulatory authority(ies) has been obtained prior to initiation of the trial in compliance with the applicable requirement(s).*	X (unde se cere) *(where required)*	X (unde se cere) *(where required)*
8.2.10	**Curriculum vitae şi/sau alte documente relevante care să evidenţieze calificarea investigatorului şi a subinvestigatorului** ***Curriculum Vitae and/or other Relevant Documents Evidencing Qualifications of Investigator(s) and Sub-Investigator(s)***	Pentru a dovedi calificările celor aleşi pentru desfăsurarea studiului şi/sau a asigura supravegherea medicală a subiecţilor *To document qualifications and eligibility to conduct trial and/or provide medical supervision of subiects.*	X	X
8.2.11	**Valorile normale/limitele acestora pentru procedurile/ testele medicale/de laborator/ tehnice incluse în protocol**	Pentru a preciza valorile normale şi/sau limitele acestora pentru testele folosite	X	X

	Normal Value(s)/Range(s) for Medical/Laboratory/Technical Procedure(s) and/or Test(s) Included in the Protocol	*To document normal values and/or ranges of the tests.*		
8.2.12	**Testele medicale/ de laborator/ proceduri tehnice certificarea acestora sau acreditarea sau controlul de calitate efectuat şi/sau evaluarea externă a calității alte validări (cînd se cer)** ***Medical/Laboratory/ Technical Procedures/Tests: certification or accreditation or established quality assessment or other validation (where required)***	Pentru a documenta competența aparatului şi materialelor folosite pentru efectuarea testelor şi a susține veridicitatea rezultatelor *To document competence of facility to perform required test(s), and support reliability of results*	X (cînd se cere) X *(where required)*	X X
8.2.13	**Mostre de etichetare ale ambalajelor produsului investigat** ***Sample of Label(s) Attached to Investigational Product Container (s)***	Pentru a consemna că documentele sunt în conformitate cu legislația în vigoare privind etichetele şi instrucțiunile potrivite care trebuie predate subiecților *To document compliance with applicable labelling regulations and appropriateness of instructions provided to the subject.*		X

8.2.14	**Instrucțiuni de manevrare a produsului investigat şi materialelor privind studiul (dacă nu sunt incluse în Broşura Investigatorului)** ***Instructions for Handling of Investigational Product(s) and Trial Related Materials (if not included in protocol or Investigator`s Brochure)***	Pentru a preciza cu documente înstrucțiunile necesare asigurării, păstrării, ambalării, distribuirii şi prevederile pentru produsul investigat şi pentru materialele necesare studiului *To document instructions needed to ensure proper storage, packaging, dispensing and disposition of investigational products and trial related materials*	X	X
8.2.15	**Înregisrările transportului pentru produsul investigat şi a materialelor necesare** ***Shipping Records for Investigational Product(s) and Trial Related Materials***	Pentru a documenta datele transportului, numărul şargei şi modul transportului produsului investigat şi al materialelor pentru studiu. Permisiunea transportului şarjei de produs, verificarea condițiilor de transport şi a gestionării. *To document shipment dates, batch numbers and metod of shipment of investigational product(s) and trial related materials. Allows tracking of products batch, review of shipping conditions, and accountability.*	X	X
8.2.16	**Certificatul de analiză al produsului transportat** ***Certificate(s) of Analysis of Investigational Product(s) Shipped***	Pentru a documenta identitatea, puritatea şi concentrația produsului investigat care să fie folosit în studiu *To document identity, purity, and strength of investigational product(s) to be used in the trial*		X

8.2.17	**Procedurile de decodificare în cazul studiilor de tip "orb"** ***Decoding Procedures for Blinded Trials***	Pentru a preciza cum poate fi identificat un produs codificat în caz de urgență, fără deschiderea codurilor pentru ceilalți pacienți rămaşi în studiu *To document how, in case of an emergency, identity of blinded investigational product can be revealed without breaking the blind for the remaining subjects` treatment*		X (a treia parte dacă este cazul) *(third party if applicable)*
8.2.18	**Lista de bază pentru randomizare** ***Master Randomisation List***	Pentru a cuprinde în document randomizarea populației studiului *To document method for randomisation of trial population*		X (a treia parte dacă este cazul) *(third party if applicable)*
8.2.19	**Raportul monitorizării înainte de studiu** ***Pre-Trial Monitoring Report***	Pentru a certifica faptul că locul ales potrivit pentru studiul respectiv (poate fi combinat cu 8.2.20) *To document that the site is suitable for the trial (may be combined with 8.2.20)*		X
8.2.20	**Raportul monitorizării inițiale** ***Trial Initiation Monitoring Report***	Pentru a asigura că procedurile studiului au fost analizate împreună cu investigatorul şi echipa acestuia pentru studiu (poate fi combinat cu 8.2.19) *To document that trial procedures were reviewed with investigator and the investigator`s trial staff (may be combinad with 8.2.19)*	X	X

8.3 În cursul desfăşurării studiului clinic

During the Clinical Conduct of the Trial

În plus pe lîngă documentele menționate, trebuie adăugate dosarelor în cursul studiului următoarele documente ca o dovadă a faptului că toate informațiile relevante sunt introduse în documente pe măsura ce devin disponibile.

In addition to having on file the above documents, the following should be added to the files during the trial as evidence that all new relevant information is documented as it becomes available

8.3.1	**Broşura Investigatorului actualizată** ***Investigator`s Brochoure Updates***	Pentru a dovedi că investigatorul primește informațiile relevante pe măsură ce acestea devin disponibile *To document that investigator is informed in a timely manner of relevant information as it becomes available*	X	X
8.3.2	**Orice revizuire a :** ***Any Revision to:*** **protocolului/amendamentelor şi fişei de raportare a cazului** ***protocol/amendament(s) and CRF*** **formularul pentru consimțământul după informare** ***informed consent from;*** **orice informație scrisă predată subiectului (dacă s-a folosit)** ***any other written information provided to subjects and***	Pentru a confirma actualizarea în cursul desfăşurării studiului cu documente cuprinzînd informații care ar putea avea efecte asupra studiului *To document revisions of these trial related documents that take effect during trial*	X	X

	divertisement for subject recruitment (if used)			
8.3.3	**Documentele datate conținînd aprobarea CE privind următoarele:** ***Dated, Documented Approval/ Favourable Opinion of Institutional Review board (IRB)/Indepen dent Ethics Committee (IEC) Of the Following:*** **-amendamente la protocol** ***-protocol/amendment(s)*** **-revizuire** ***-revision(s) of*** **-consimțămîntul după informare** ***-informed consent from*** **-oricărei informații scrise care să fie predată subiectului** ***-any other written information to be provided to the subject*** **-anunțurilor pentru recrutarea subiecților (dacă au fost folosite)**	Pentru a consemna amendamentele şi/sau revizu[redacted]ri care au constituit subiectul verificării CE şi peentru care s-a obținut aprobarea. Pentru a identifica numărul versiunii şi data doc[redacted]umentului *To document that the amendament(s) or revisio[redacted](s) have been subject to IRB/IEC review and were given approval/favourable opinion. To identify the ver[redacted]sion number and date of the document(s)*	X	X

	-advertisement for subject recruitment (if used) **-oricare alt document pentru care există aprobarea** ***-any other documents given approval/favourable opinion***			
8.3.4	**Aprobările/înştiinţările emise de autorităţile legale cerute pentru:** ***Regulatoty Authority(ies) Authorisations/Approvals/ Notifications where Required for:*** **-amendamente la protocol şi alte documente** ***-protocol amendment(s) and other documents***	Pentru a pune în evidență concordanța documentelor cu cerințele autorităților în domeniu *To document compliance with applicable regulatory requirements*	X (cînd sunt necesare) *(where required)*	X
8.3.5	**Curriculum vitae pentru noii investigatori şi/sau subinvestigatori** ***CVs for New Investigator(s) and/or Sub-Investigator(s)***	(a se vedea 8.2.10) *(see 8.2.10)*	X	X
8.3.6	**Actualizarea valorilor normale/a limitelor pentru testele medicale/de laborator/procedurile tehnice incluse în protocol**	Pentru a fi consemnate în document (limite), valorile normale şi ariile de variație (limite, care sunt actualizate în cursul studiului (a se vedea 8.2.11))	X	X

	Updates to Normal Value(s)/Range(s) for Medical/ Laboratory/ Technical Procedure(s)/Test(s) Included in the Protocol	*To document normal values and ranges that are revised during the trial (see 8.2.11)*		
8.3.7	**Teste medicale/ de laborator/ proceduri tenhice actualizate** ***Updates of Medical/ Laboratory/Technical Procedures/Testes:*** **-cercetarea sau** ***-certification or*** **-acreditarea sau** ***-accreditation or*** **-efectuarea controlului de calitate şi/sau evaluarea externă a calităţii sau** ***-established quality control and/or external quality assessment or*** **-alte validări (cînd este cazul)** ***-other validation (where required)***	Pentru a dovedi că testele rămîn adecvate în cursul perioadei studiului *To document that testes remain adequate throughout the trial period (see 8.2.12)*	X (unde este necesar) (*where required)*	X
8.3.8	**Documente privind transportul produsului investigat şi al materialelor pentru studiului clinic**	(a se vedea 8.2.15)	X	X

	Documentation of Investigational Product(s) and Trial Related Materials Shipment	*(see 8.2.15)*		
8.3.9	**Certificat de analiză pentru noile serii de produs investigat** ***Certificate(s) of Analysis for New Batches of Investigatoinal Products***	(a se vedea 8.2.16) *(see 8.2.16)*		X
8.3.10	**Raportul vizitei monitorului** ***Monitoring Visit Reports***	Pentru a consemna vizita monitorului la locul studiului şi constatările făcute *To document site visits by, and findings of, the monitor.*		X
8.3.11	**Alte comunicări relevante decăt vizitele la locul studiului** ***Relevant Communications Other that Site Visits:*** **-scrisori;** ***-letters;*** **-procese verbale;** ***-meeting notes;*** **-consemnarea convorbilrilor telefonice** ***-notes of telephone calls.***	Rentru a dovedi cu documente orice înțelegere sau discuție semnificativă privind administrarea studiului, valoarea protocolului, desfăşurarea studiului, raportarea evenimentelor adverse *To document any agreements or significant discussions regarding trial administration, protocol violations, trial conduct, adverse event (AE) reporting.*	X	X

8.3.12	**Formulare de consimțământ informat** ***Signed Informed Consent Forms***	Pentru a consemna că înainte de începerea studiului s-a obținut consimțământul după informare în conformitate cu Regulile pentru Buna Practică în Studiul Clinic cu precizarea datelor pe document *To document that consent is obtained in accordance with GCP and protocol and dated prior the participation of each subject in trial. Also to document direct access permission*	X	
8.3.13	**Documentele sursă de bază** ***Sourse Documents***	Pentru a dovedi existența subiectului şi integritatea datelor colectate în cursul studiului. Pentru a include documente originale privind studiul, tratamentul medical şi istoricul fiecărui subiect *To document the existence of the subject and substantiate integrity of trial data collected. To include original documents related to the trial, to medical treatment, and history of subject.*	X	
8.3.14	**Fişa de raportare a cazului completată, semnată şi datată** ***Signed, Dated and Completed Case Report Forms (CRF)***	Pentru a consemna că investigatorul sau persoana autorizată din echipa acestuia confirmă observațiile înregistrate *To document that the investigator or authorised member of investigator or authorised member of investigator`s staff confirms the observations recorded.*	X (copia) *(copy)*	X (originalul) *(original)*
8.3.15	**Consemnarea corecțiilor fişei de raportare a cazului** ***Documentation of CRF Corrections***	Pentru a consemna toate schimbările/suplimentările sau corecțiile făcute fişei de raportare a cazului după ce s-au efectuat înregistrările datelor *To document all changes/additions or corrections made to CRF after initial data were recorded*	X (copie) *(copy)*	X (original) *(original)*

8.3.16	**Înştiinţarea sponsorului de către investigator privind evenimentele adverse grave şi rapoartele referitoare la ele** ***Notification by Originating Investigator to Sponsor of Serious Adverse Events and Related Reports***	Pentru înştiinţarea sponsorului de către investigator privind efectele adverse grave şi rapoartele respective conform 4.11 *Notification by originating investigator to sponsor of serious adverse events and related reports in accordance with 4.11*	X	X
8.3.17	**Raportul privind reacţiile adverse grave şi neaşteptate şi alte informaţii despre siguranţa subiectului adresat de sponsor şi/sau investigator, autorităţilor legale ţi CE atunci când este cazul** ***Notification by Sponsor and/or Investigator, where Applicable, to Regulatory Authorit(ies) and IRB(s)/ IEC(s) of Unexpected Serious Adverse Drug Reactions and of Other Safety Information***	Înştiinţarea privind reacţiile adverse grave şi neaşteptate făcute de sponsor/investigator, autorităţile legale şi CE în conformitate cu 5.17 şi 4.11.1. şi cu privire la alte informaţii referitoare la sifuranţa subiectului conform 5.16.2 şi 4.11.2 *Notification by Sponsor and/or investigator, where applicable, to regulatory authorities and IRB(s)/ IEC(s) of unexpected serious adverse drug reactions in accordance with 5.17 and 4.11.1 and of other safety information in accordance with 5.16.2*	X (unde este necesar) *(where required)*	X
8.3.18	**Informaţiile despre siguranţa subiectului transmise de sponsor investigatorilor** ***Notification by Sponsor to Investigator of Safety Information***	Înştiinţarea investigatorilor de către sponsor privind siguranţa pacienţilor, care se face în concordanţă cu 5.16.2 *Notification by sponsor to investigator of safety information in accordance with 5.16.2.*	X	X

8.3.19	**Rapoartele intermediare sau anuale către CE şi autorităţi** ***Interim of Annual Reports to IRB/IEC and Authority(ies)***	Pentru a prezenta rapoartele intermediare sau anuale către CE în concordanţă cu 5.17.3 *Interim or annual reports to IRB/IEC in accordance with 4.10 and to authority(ies) in accordance with 5.17.3*	X	X (cînd sunt cerute) (*where required)*
8.3.20	**Tabelul subiecţilor pentru selectare** ***Subject Screening Log***	Pentru a consemna identificarea subiecţilor intraţi în selecţie pentru studiu *To document identification of subjects who entered pre-trial screening.*	X	X (cînd este cerută) (*where required)*
8.3.21	**Lista codurilor de identificare a subiecţilor** ***Subject Identification Code List***	Pentru a consemna că investigatorul/ instituţia păstrează confidenţială lista cu numerele repartizate tuturor subiecţilor incluşi în studiu, care permite investigatorului/ instituţiei să stabilească identitatea oricărui subiect *To document that investigator/institution keeps a confidential list of names of all subjects allocated to trial numbers on enrolling in the trial. Allows investigator/institution to reveal identity of any subject.*	X	
8.3.22	**Tabelul subiecţilor incluşi** ***Subject Enrolment Log***	Pentru a consemna cronologia includerii subiecţilor prin numărul de studiu acordat fiecăruia *To document chronological enrolment of subjects by trial number.*	X	
8.3.23	**Gestionarea produsului investigat la locul studiului** ***Investigational Products Accountability at the Site***	Pentru a consemna că produsul investigat a fost folosit conform protocolului *To document that investigational product(s) have been used according to the protocol*	X	X

8.3.24	**Documentul cu mostre de semnături** ***Signature Sheet***	Pentru a consemna semnăturile şi iniţialele tuturor persoanelor autorizate să introducă informaţii şi/sau să facă corecţii ale fişei de raportare a cazului *To document signatures and initials of all persons authorised to make entries and/or corrections on CRFs.*	X	X
8.3.25	**Înregistrarea mostrelor de lichide din organism/ţesut păstrate (dacă există)** ***Record of Retained Body Fluids/Tissue Samples (in any)***	Pentru a consemna modul de identificare a mostrelor şi locul unde sunt păstrate acestea dacă este necesară repetarea analizelor *To document location and identification of retained samples if assays need to be repeated.*	X	X

8.4 După terminarea sau îndeplinirea studiului
After Completion or Termination of the Trial

După terminarea sau îndeplinirea studiului, toate documentele cuprinse la punctele 8.2 şi 8.3 trebuie îndosariate împreună cu următoarele:

After completion or termination of the trial, all of the documents identified in the sections 8.2 and 8.3 should be in the file together with the following;

8.4.1	**Gestionarea (contabilizarea) produsului investigat la locul studiului** ***Investigational Product(s) Accountability at Site***	Pentru a consemna că produsul investigat a fost folosit în concordanţă cu protocolul. Pentru a consemna contabilizarea finală a produsului investigat primit la locul studiului, repartizat subiecţilor, returnat sponsorului. *To document that the investigational product(s) have been used according to the protocol. To documents the final accounting of investigational product(s) received at the site, dispensed to subjects, returned by the subjects, and returned to sponsor.*	X	X

8.4.2	**Documentația privind distrugerea produsului investigat** ***Documentation of Investigational Product Destruction***	Pentru a consemna distrugerea efectuată de către sponsor a produselor de investigat nefolosite la locul studiului *To document destruction of unused investigational products by sponsor or at site*	X (dacă s-a făcut la locul respectiv) *(if destroyed at site)*	X
8.4.3	**Lista codurilor de identificare a subiecților** ***Completed Subject Identification Code List***	Pentru a permite identificarea tuturor subiecților incluși în studiu în cazul în care este necesară o anumită supraveghere ulterioară. Lista trebuie păstrată în condiții de confidențialitate pentru perioada de timp prevăzută. *To permit identification of all subjects enrolled in the trial in case follow-up is required. List should be kept in a confidential and for agreed upon time.*	X	
8.4.4	**Certificatul de audit (dacă este disponibil)** ***Audit Certificate (if available)***	Pentru a consemna că auditul s-a desfăşurat *To document that audit was performed.*		X
8.4.5	**Raportul privind monitorizarea inchiderii studiului** ***Final Trial Close-Out Monitoring Report***	Pentru a consemna că toate activitățile impuse de închiderea studiului sunt îndeplinite şi copiile documentelor esențiale sunt cuprinse în dosarele potrivite *To document that all activities required for trial close-out are completed, and copies of essential documents are held in the appropriate files.*		X
8.4.6	**Documentația privind repartizarea tratamentului şi documentația pentru decodificare**	Returnarea la sponsor pentru consemnarea oricărei decodificări efectuate		X

	Treatment Allocation and Decoding Documentation	*Returned to sponsor to document any decoding that may have occurred*		
8.4.7	**Raportul final al Investigatorului către CE dacă este cerut şi către autorităţile legale** ***Final Report by Investigator to IRB/IEC, where Required, and where Applicable, to the Regulatory Authority(ies)***	Pentru a consemna îndeplinirea studiului *To document completion of the trial.*	X	
8.4.8	**Raportul studiului clinic** ***Clinical Study Report***	Pentru a consemna rezultatele şi interpretarea studiului *To document results and interpretation of trial*	X (dacă este cazul) *(if applicable)*	X

PARTEA a II-a

NORME DE APLICARE A REGULILOR PENTRU BUNA PRACTICĂ ÎN STUDIUL CLINIC AL MEDICAMENTELOR

Capitolul I

Considerații generale privind studiul clinic al medicamentelor

1. Domeniul de aplicare

1.1 Regulile pentru Buna Practică în Studiul Clinic al Medicamentelor reprezintă standardul în funcție de care este proiectat, pus în practică, raportat şi controlat studiul clinic în aşa fel încât să existe o asigurare clară a nivelului corespunzător ştiinţific şi etic al acestuia

1.2 Regulile pentru Buna Practică în Studiul Clinic trebuie respectate pe teritoriul Republicii Moldova în cursul evaluărilor clinice pentru **"produse medicamentoase".**

1.3 Pentru respectarea Regulilor pentru Buna Practică în Studiul Clinic, există o serie de responsabilități care revin fiecăruia dintre factorii implicați în studiul clinic în diferitele momente ale desfăşurării acestuia.

2. Definiția studiului clinic al medicamentelor

2.1 În prezentul document termenul de **produs medicamentos** este utilizat în conformitate cu Legea "Cu privire la medicamente"nr.1409-XIII din 17.12.1997, privind produsele medicamentoase de uz uman.

2.2 Studiul clinic este studiul sistematic privind un produs medicamentos administrat unor subiecți umani (voluntari sănătoşi sau bolnavi) cu scopul de a descoperi sau verifica efectele utile terapeuticii şi/sau de a identifica orice reacție adversă provocată de produsul investigat şi/sau de a studia absorbția, distribuția, metabolismul şi excreția respectivului produs medicamentos în vederea demonstrării eficacității şi siguranței folosirii lui.

2.3 Nu se consideră studiul clinic recomandarea/ administrarea de către un medic a unui produs medicamentos unui singur pacient când aceasta se face în beneficiul pacientul.

3. Tipuri de studiu clinic

În funcție de criteriile luate în considerație studiile clinice pot fi încadrate în anumite categorii-tipuri de studiu clinic.

3.1 Încadrarea tipului de studiu clinic poate fi în funcție de obiectivele studiului şi informațiile existente. Din acest punct de vedere există studii clinice de faza I, a II-a, a III-a şi a IV-a.

3.1.1 .Studiul clinic de **faza I** cuprinde primele studii asupra administrării la om, în general la voluntari sănătoşi a unei substanțe active noi. Scopul acestei etape este de a stabili o evaluare preliminară a siguranței şi, în primul rând, a

profilului farmacocinetic/ farmacodinamic al substanței active administrate subiecților umani.

3.1.2 Studiul clinic de **faza a II-a** (Studiului terapeutic pilot)

Scopul acestei etape este de a demonstra acțiunea unei substanțe şi de a evidenția siguranța administrării acesteia pe termen scurt la bolnavii cu o anumită afecțiune sau în situația pentru care este prevăzută să acționeze substanța respectivă.

Studiile sunt efectuate pe un număr limitat de subiecți, şi uneori, într-o etapă mai avansată, sub formă de studii comparative (ex. controlat cu placebo).

De asemenea în această fază se urmăreşte constatarea celor mai adecvate intervale/ doze/ regimuri de administrare a produsului şi, dacă este posibil, să se clarifice relația doză-răspuns, în vederea stabilirii unei baze optime de informații utile pentru planificarea unor studii terapeutice mai ample.

3.1.3 Studiul clinic de **faza a III-a** cuprinde studii a unui grup mai mare de pacienți (dacă este posibil mai variat), cu scopul de a determina raportul siguranță/ eficacitate pe termen scurt şi pe termen lung pentru formele de condiționare ale substanței active, ca şi pentru a stabili valoarea terapeutică globală şi relativă față de tratamentul standard cunoscut sau față de placebo. Sunt investigate tipul şi profilul celor mai frecvente reacții adverse şi particularitățile produsului (ex. interacțiuni clinice relevante ale medicamentelor, factorii care determină diferența în acțiunea medicamentelor, cum sunt vârsta, sexul, etc.).

În general condițiile studiului trebuie să fie cît mai aproape de condițiile normale de utilizare a produsului respectiv.

3.1.4 Studiul clinic de **faza a IV-a** cuprinde studii desfăşurate după autorizarea utilizării în terapeutică a produsului farmaceutic finit. Studiile clinice de faza a IV-a se desfăşoară pe baza informației cuprinse în rezumatul caracteristicilor produsului din autorizația de punere pe piață, de exemplu: o supraveghere după eliberarea autorizației de punere pe piață pentru produs, o apreciere a valorii terapeutice sau a strategiilor metodelor de tratament etc.

În funcție de circumstanțe, faza a IV-a a experimentărilor clinice poate impune condiții de studii (care să includă cel puțin un protocol) asemănătoare studiilor anterioare obținerii autorizației de punere pe piață.

După ce un produs a fost autorizat pentru utilizare, studiile privind indicații terapeutice noi, utilizarea unor doze mai mari decât cele stabilite în prospectul produsului, combinațiile noi ale substanței active sau folosirea unor noi căi de administrare sau utilizarea la grupe de populație pentru care nu este autorizată utilizarea sunt considerate ca studii pentru produsele farmaceutice noi deci nu constituie studii de faza a IV-a.

3.2 Încadrarea tipului de studiu clinic în funcție de numărul de centre în care se desfăşoară acesta.

3.2.1 Studiul realizat de un investigator cu echipa sa într-o singură unitate sanitară sau de alt fel se numeşte studiul clinic cu centru unic.

3.2.2 Studiul clinic multicentric este studiul care se desfăşoară în mai multe centre şi este efectuat de mai mulți investigatori (şi echipele acestora) care însă folosesc un protocol unic şi respectă aceleaşi condiții de lucru. În acest caz există un coordonator general care primeşte şi prelucrează toate datele.

3.3 Încadrarea tipului de studiu în funcție de metodologia folosită.

3.3.1. Studiul clinic controlat este studiul în care se face o comparare între grupul care primeşte produsul de cercetat şi un grup numit grup martor sau de control (ne tratat sau căruia i se administrează produsul de referință sau placebo) şi acesta poate fi:

- studiul controlat încrucişat, studiul controlat paralel, studiul controlat secvențial;
- în cadrul studiului clinic controlat, comparația poate fi de tip "deschis" sau, în condiții speciale, pentru reducerea cît mai substanțială a subiectivității de tip "orb" ("simplu orb", "dublu orb"), repartizarea tratamentului făcându-se randomizat.

3.3.2 Studiul clinic necontrolat este studiul pentru care nu este prevăzută existența unui grup de referință (martor sau de control).

3.4 Încadrarea tipului de studiu clinic în funcție de beneficiul terapeutic sau de diagnostic pentru subiect:

a) Studiul clinic cu beneficiu terapeutic sau diagnostic individual direct;
b) Studiul clinic fără beneficiu terapeutic sau diagnostic individual direct.

4. Protocolul pentru studiul clinic

4.1 Caracteristicile unui studiu clinic sunt complet definite într-un protocol. Desfăşurarea studiului trebuie să respecte exact acest protocol.

4.2 Protocolul pentru studiul clinic este documentul care stabileşte argumentare, obiectivele, metodele statistice, recomandările şi modalitatea de realizare a studiului, cu menționarea condițiilor care trebuie respectate pe parcursul desfăşurării lui. Protocolul trebuie datat şi semnat de investigator şi sponsor. În unele cazuri protocolul poate fi folosit în loc de contract.

4.3 Protocolul trebuie redactat în limba română sau engleză. El trebuie să cuprindă informații de bază pentru studiul clinic (conf. pct.6 din Regulile pentru Buna Practică în Studiul Clinic)

5.Respectarea normelor de etică în studiul clinic

5.1 Studiul clinic se începe numai după obținerea aprobării Comisiei de Etică şi a Institutului Național de Farmacie atunci când este cazul (conf. pct.22 din norme).

5.2 Studiul clinic se realizează numai în condițiile în care este garantată siguranța subiecților şi respectarea drepturilor lor în conformitate cu Declarația Drepturilor Omului de la Helsinki (reactualizată).

Se asigură informarea corectă şi obținerea consimțământului liber al subiecților după această informare, înainte de includerea lor în studiu (conf. pct.7 din norme).

5.3 Pentru începerea unui studiu clinic trebuie îndeplinite următoarele condiții:

a. trebuie să existe suficiente date pentru a se asigura cunoaşterea beneficiilor şi riscurilor la care sunt supuşi subiecții studiului;
b. desfăşurarea studiului trebuie să ducă la obținerea unui maximum de informații ştiințifice în condițiile în care subiecții sunt la un risc minim;
c. importanța informațiilor obținute în cursul studiului trebuie să justifice riscul la care sunt supuşi subiecții acestuia.

6.Subiectul studiului clinic

6.1 Subiectul unui studiu clinic este persoana care participă la studiul clinic şi căreia i se administrează produsul investigat (substanță activă sau placebo).
El poate fi:

- o persoană sănătoasă care participă voluntar la studiu;
- o persoană - un bolnav pentru care produsul investigat nu este necesar ca tratament sau pentru diagnostic;
- o persoană (în general un bolnav) a cărui stare ar putea beneficia de tratamentul/diagnosticul cu produsul investigat.

6.2 Subiecții cu vulnerabilitate dovedită pot participa numai la studii clinice cu beneficiu terapeutic sau diagnostic direct, în condițiile prevăzute de pct.7 din norme.
6.3 Femeile gravide sau cele care mai alăptează pot participa ca subiecți ai unui studiu clinic numai în cazul în care Comisia de Etică apreciază că această participare nu expune mama, fătul sau copilul alăptat la riscuri.

Totodată aceste studii trebuie să fie destinate numai obținerii de informații privind administrarea produsului investigat la femei gravide sau care alăptează.
6.4. Studiul clinic fără beneficiu terapeutic sau diagnostic direct nu trebuie să expună subiecții la riscuri mari.
6.5. Subiectul voluntar care participă la un studiu fără beneficiu individual direct trebuie informat atât asupra faptului că nu are un beneficiu terapeutic sau diagnostic cît şi asupra riscurilor posibile la care este expus.
Acest subiect trebuie supus unui examen medical amănunțit înainte de includerea lui în studiu, iar Comisia de Etică trebuie să verifice dacă a trecut un interval suficient de mare de la participarea lui la un studiu clinic anterior.
Dacă subiectul acceptă, investigatorul va informa medicul de familie (curant) al acestuia despre participarea lui la studiu înainte de începerea studiului.
6.6. În cazul studiilor fără beneficiu terapeutic sau diagnostic direct voluntarii recrutați pot să nu fie sănătoşi dar este necesar ca afecțiunile pe care le prezintă să nu influențeze rezultatele studiului. Investigatorul poate selecționa pentru studiu un astfel de subiect numai după consultarea medicului de familie (curant) al acestuia.
6.7. În vederea aprobării participării subiecților la un studiu clinic Comisia de Etică trebuie să constate că sunt îndeplinite următoarele condiții:

a. sunt asigurate toate măsurile pentru reducerea la minimum a riscurilor pentru subiecți;
b. protocolul prevede criterii de includere a subiecților care să corespundă studiului din punct de vedere medical, psihologic, social, emoțional şi există garanția că acestea sunt respectate;
c. informațiile care vor fi obținute prin studiu vor fi relevante şi scopul studiului este atât de important încât îşi justifică desfăşurarea;
d. datele care se obțin prin studiul respectiv nu pot fi obținute prin alte metode;
e. există garanția obținerii corecte a consimțământului informat (conf. pct.7 din norme).

6.8 Participarea subiecților la un studiu fără beneficiu terapeutic/diagnostic direct implică asigurarea unei compensări materiale din partea sponsorului. Compensarea este în funcție de participarea subiectului la studiu dar nu trebuie să fie atât de mare încât să-l determine să-şi facă o profesie din aceasta.

6.9 Toate părțile participante la un studiu clinic trebuie să garanteze confidențialitatea informațiilor, faptul că nu va fi violată intimitatea subiecților sau a familiilor acestora. Studiul clinic trebuie astfel organizat încât să aibă acces la informațiile despre subiecți numai persoanele autorizate.

6.10 Folosirea datelor cu caracter personal trebuie să fie admisă numai cu acordul subiecților cărora le aparțin.

7. Consimțământul informat

7.1. Subiecții trebuie să-şi exprime liber consimțământul de a participa la studiul clinic înainte de includerea lor în experiment.

7.2. Consimțământul informat constă în confirmarea voluntară a dorinței unui subiect de a participa la un anumit studiu, consemnată în documentul care atestă acest lucru. Confirmarea trebuie obținută numai după ce subiectul a fost informat corect asupra studiului. Informarea include explicarea obiectivelor studiului, a perioadei şi modului de desfăşurare a acestuia, a beneficiului potențial, a riscurilor şi inconvenientelor, precum şi a drepturilor şi responsabilităților subiectului în concordanță cu Declarația de la Helsinki (revizuită) privind drepturile omului.

Documentul care conține informații pentru subiect garantează faptul că acestuia i s-au transmis toate datele despre experiment, care au importanță pentru el, inclusiv faptul că subiectul se poate retrage în orice moment al desfăşurării studiului fără ca aceasta să atragă vreo repercusiune asupra lui şi fără să fie obligat să motiveze.

Informațiile pentru pacient trebuie să fie scrise în limba română.

7.3 Consimțământul scris trebuie semnat de către subiect iar documentul trebuie să conțină menționarea datei şi semnătura. Pentru studiile terapeutice cu beneficiu direct consimțământul poate să fie înregistrat în fişa pacientului.

În cazurile excepționale, când subiectul este în imposibilitatea de a-şi exprima în scris consimțământul, acesta poate fi atestat de către un martor independent de echipa de investigare.

În cazul în care subiectul este în imposibilitatea de a înțelege informațiile oferite pentru obținerea consimțământului sau nu poate să-şi exprime liber consimțământul verbal sau în scris, acesta va fi dat de către reprezentantul legal al subiectului.

7.4. În cazul excepțional reprezentat de o situație de urgență când nu se poate obține consimțământul de la un subiect sau reprezentantul legal al acestuia, investigatorul informează Comisia de Etică şi sponsorul explicând clar situația şi motivând-o.

Această situație poate fi valabilă numai în cazul în care includerea pacientului în studiul clinic respectiv îi asigură acestuia un beneficiu terapeutic/diagnostic. Includerea în studiu trebuie să fie în conformitate cu prevederile protocolului.

Menținerea în continuare a pacientului ca subiect în studiul respectiv va fi condiționată de consimțământul informat al acestuia sau al reprezentantului său legal.

7.5. Subiectul unui studiu clinic sau reprezentantul său legal poate decide renunțarea participării la studiul respectiv în orice moment, fără să fie necesară argumentarea acestei decizii şi fără ca aceasta să-i aducă un prejudiciu ulterior.

8. Protecția subiectului studiului clinic

Garanția protecției subiectului este dată de respectarea Regulilor pentru bună Practică în Studiul Clinic.

8.1 Inițierea unui studiu clinic pentru un produs medicamentos poate fi autorizată numai dacă există garanția faptului că riscurile la care este expus subiectul sunt acceptabile şi este asigurată protecția acestuia față de eventualele prejudicii datorate studiului.

8.2 Sponsorul este responsabil de îndeplinirea formalităților de asigurare a subiectului, în această acțiune fiind implicați şi investigatorul cu echipa sa şi directorul unității în care se desfăşoară studiul clinic.

8.3 Sponsorul şi investigatorul/ instituția sunt responsabili împreună pentru eventualele prejudicii suferite de subiect dacă acestea se datorează studiului în care este inclus.

Sponsorul trebuie să prevadă prin contract proceduri referitoare la achitarea tratamentului necesitat de subiect în cazul afectării acestuia în cursul studiului.

8.4. Se consideră că prejudiciu adus subiectului tot ceea ce i se poate întâmpla în cursul studiului, datorită acestuia şi afectează starea de sănătate, situația economică sau drepturile subiectului.

Nu se consideră prejudiciu de a cărui responsabilitate răspunde sponsorul, investigatorul/instituția, manifestarea efectelor secundare ale produsului sau evoluția firească a afecțiunii.

8.5. Asigurarea încheiată pentru subiect ca şi modul de compensare (atunci când este cazul) trebuie precizate în documentația prezentă Comisiei de Etică.

8.6. Informațiile pentru subiect ca şi consimțământul acestuia sunt atent verificate de către Comisia de Etică.

Comisia de Etică poate verifica condițiile în care a fost obținut consimțământul subiecților.

9. Sponsorul

9.1. Sponsorul este persoana, instituția sau organizația care-şi asumă responsabilitatea pentru inițierea, conducerea şi/sau finanțarea studiului clinic.

9.2. Obligațiile sponsorului sunt:

a. să asigure calitatea studiului şi controlul acestuia; să stabilească un procedeu de lucru standartizat;

b. să selecționeze investigatorul potrivit pentru studiul clinic propus;

c. să ofere investigatorului Protocolul studiului şi Broşura Investigatorului sau informațiile complete necesare alcătuirii protocolului şi inițierii studiului clinic şi să-i acorde acestuia timpul necesar pentru aprecierea corectă a informațiilor şi situației existente;

d. să obțină acordul investigatorului/instituției de a participa la studiu, cu respectarea protocolului aprobat de Comisia Națională de Etică pentru studiul clinic al medicamentelor (CNE) a Regulilor pentru Buna Practică în Studiul Clinic şi a legislației în vigoare (conf. pct.22 din norme);

e. să finalizeze împreună cu investigatorul protocolul studiului clinic căruia eventual îi vor aduce amendamente, care va fi semnat de ambele părți şi supus aprobării autorităților în conformitate cu legislația în domeniu;

f. să colaboreze cu investigatorul dacă este cazul, pentru obținerea aprobării/ înştiințarea Comisiei Medicamentului în vederea inițierii şi desfăşurării studiului clinic şi să informeze Institutul Național de Farmacie şi Comisia de Etică despre eventualele modificări sau abaterea de la protocol sau întreruperea studiului clinic cu argumentările necesare fiecărui demers. Totodată autoritățile trebuie informate despre eventualul transfer de sarcini de la sponsor la o organizație de cercetare prin contract sau la un comitet independent de monitorizare a datelor;

g. să asigure accesul la datele sursă numai pentru persoanele prevăzute în documente, incluzând în acestea monitorii, inspectorii şi persoanele care efectuează auditul;

h. să asigure mostre de produs de investigat, însoțite de documentele care garantează calitatea acestora, inscripționarea lor şi informații pentru manevrarea lor (transport, stocare etc.). Să asigure transportul şi stocarea corectă a acestor mostre la locul de investigare, astfel încât să fie garantată păstrarea calității lor.
Să supravegheze de asemenea înregistrarea corectă în documente a mostrelor pentru a se putea controla în orice moment evidența acestora;

i. să inscripționeze mostrele, atunci când este cazul, cu codurile pozitive iar informațiile privind aceste modificări să fie bine protejate dar accesibile pentru situații de urgență;

j. să nominalizeze un monitor, când este necesar, care să supravegheze desfăşurarea experimentării clinice;

k. să comunice autorităților competente (Institutului Național de Farmacie, Comisiei de Etică) situațiile speciale apărute în cursul studiului cum ar fi:
- evenimente adverse grave sau neașteptate;
- informațiile obținute din studii non-clinice care sugerează riscuri semnificative pentru om cum ar fi teratogenitatea sau carcinogeneza;
- investigatorul, eventual împreună cu sponsorul, trebuie să informeze Comisia de Etică despre condițiile create, în vederea protejării subiecților studiului clinic;

l. să păstreze documentele referitoare la studiu (primite de la investigator şi monitor), inclusiv aprobările legale şi să le pună la dispoziția controalelor legale, inspecție, audit, etc.;

m. să participe alături de investigatori şi Comisia de Etică la rezolvarea unor cazuri de importanță imediată apărute în cursul studiului clinic;

n. să răspundă de despăgubirile cuvenite subiecților sau reprezentanților lor în caz de afectare a acestora sau deces datorat studiului. Investigatorul este răspunzător în fața legii de afectarea subiectului numai dacă aceasta se datorează neglijenței sau nerespectării regulilor de bună practică în studiul clinic;

o. să participe alături de investigator la comunicarea rezultatelor studiului autorităților competente sau la publicarea rezultatelor obținute;

p. să transmită Institutului Național de Farmacie un raport final privind studiul şi, atunci când este cazul, rapoarte parțiale;

q. să consemneze într-un document, împreună cu investigatorul/instituția, convenția privind aspectele financiare ale studiului;

r. să recupereze produsul investigat rămas ne folosit sau să prevadă în documentele studiului ce măsuri se vor lua pentru cantitățile de produs rămase;

s. să arhiveze documentele studiului conform pct.15.4 şi anexa 15 (din norme).

9.3 Sponsorul are dreptul de a numi o persoană sau o organizație care să verifice asigurarea calității studiului clinic prin audit. Rezultatele acestei verificări-certificatul de audit- sunt transmise sponsorului. Nu este obligatorie comunicarea rezultatelor auditului către investigator sau Institutul Național de Farmacie.

10. Monitorul

10.1. Monitorul unui studiu clinic este o persoană numită de sponsor sau de organizația de cercetare prin contract (O.C.C.) pentru a răspunde față de sponsor sau O.C.C. de controlul şi raportarea evoluției studiului şi de verificarea datelor. Monitorul trebuie să aibă calificarea şi experiența necesară pentru a fi capabil să supravegheze în cunoştință de cauza studiului respectiv.

10.2. Obligațiile monitorului sunt următoarele:

10.2.1. să organizeze în acord cu sponsorul programul de vizitare a investigatorului pentru a putea urmări respectarea protocolului de studiu, înregistrarea corectă şi completă a informațiilor obținute ca şi

consemnarea corectă a modului în care a fost obținut consimțământul informat al subiecților înainte de includerea lor în studiu;

10.2.2 să verifice dacă investigatorul şi condițiile centrului în care se desfăşoară studiul sunt adecvate scopului propus;

10.2.3 să se asigure că atât învestigatorul cît şi colaboratorii săi au toate condițiile şi informațiile necesare pentru a fi garantată comunicarea rapidă în orice moment între investigator şi sponsor;

10.2.4 să se asigure ca aprovizionarea, păstrarea, distribuirea şi returnarea produsului de investigat ca şi înregistrarea în documente a acestuia se face adecvat şi în siguranță;

10.2.5 să transmită sponsorului observațiile făcute cu ocazia vizitelor la centrul în care se desfăşoară studiul precum şi toate informațiile relevante primite de la investigator sau transmise acestuia direct, în scris, telefonic sau prin fax în perioada respectivă.

11. Investigatorul

Investigatorul este persoana responsabilă pentru realizarea practică a studiului şi pentru integritatea, sănătatea şi starea de bine a subiecților pe durata studiului.

Pentru un studiu cu centru unic este suficient un investigator asimilat cu investigatorul principal. Dacă este necesar poate exista un investigator principal care să colaboreze în centrul unde se desfăşoară studiul clinic cu alte persoane- subinvestigatori.

Pentru studii multicentrice poate fi numit un investigator coordonator, responsabil de coordonarea investigatorului din alte centre în care se desfăşoară acelaşi studiu.

11.1 Investigatorul conduce realizarea practică a studiului clinic conform solicitării sponsorului, alături de care are responsabilități comune.

11.2 Investigatorul principal trebuie să fie un medic, a cărui calificare justifică capacitatea de a evalua produsul investigat pentru care este organizat studiul clinic respectiv şi totodată este cunoscut din activitatea anterioară pentru integritatea profesională şi respectarea criteriilor de etică. Investigatorul principal trebuie să fie un medic farmacolog sau medic primar în specialitatea în care se desfăşoară studiul clinic. Pentru studiile de faza I investigatorul principal trebuie să fie un medic farmacolog.

11.3 În toate cazurile, studiile clinice care se efectuează pe subiecți umani se bazează pe supravegherea făcută de un medic cu o competență profesională corespunzătoare.

11.4 Obligațiile investigatorului:

a) să aibă: calificările necesare studiului clinic respectiv, timpul necesar pentru acesta, echipa de lucru şi condițiile potrivite;

b) să-şi exprime în scris acordul de a participa la studiu;

c) dacă este nevoie să asigure împreună cu sponsorul alcătuirea unui protocol clinic corect, respectând obiectivele sponsorului sau să precizeze

faptul că va respecta protocolul sponsorului pe care-l va semna împreună cu acesta;

d) să se abată de la protocol numai dacă o face pentru evitarea unui risc imediat pentru subiect;

e) să argumenteze în scris orice abatere de la protocol, şi când este cazul, să obțină aprobarea pentru aceasta de la CNE/OIE şi Institutul Național de Farmacie;

f) să cunoască bine proprietățile produsului investigat;

g) să facă demersurile pentru informarea sau obținerea aprobărilor pentru desfăşurarea studiului clinic de la Comisia de Etică şi/sau împreună cu sponsorul da le Institutul Național de Farmacie şi să informeze aceste autorități despre abaterile de la protocol, actualizarea Broşurii Investigatorului, terminarea studiului sau întreruperea acestuia; modul de participare la aceste acțiuni trebuie clar prevăzute în contractul cu sponsorul;

h) să obțină consimțământul informat al subiecților, înainte de includerea lor în studiu;

i) să obțină, să înregistreze şi să transmită corect informațiile obținute în cursul studiului;

j) să anunțe la timp reacțiile adverse sponsorului, Comisiei de Etică şi laboratorului "Expertiza preclinică, clinică şi supraveghere a medicamentelor" a Institutului Național de Farmacie;

k) să garanteze că toate persoanele implicate în studiul clinic respectă confidențialitatea informațiilor referitoare la subiecții incluşi în studiu;

l) să informeze Comisia de Etică despre evoluția studiului clinic periodic, cel puțin o dată pe an;

m) să prezinte documentele şi informațiile solicitate numai persoanelor autorizate pentru inspectarea sau auditul respectivului studiu;

n) să elaboreze rapoartele intermediare şi un raport final al studiului;

o) să facă lista cu documentele pentru arhivare, şi să se asigure păstrarea acestora conf. pot.15 şi anexa 15 din norme;

p) să asigure confidențialitatea documentelor şi informațiilor privind desfăşurarea studiului clinic în conformitate cu contractul sponsor/investigator/instituție;

q) să păstreze o listă cu persoanele cărora este împuternicit să le raporteze rezultatele studiului, evenimentele adverse şi alte informații.

Produsul investigat

12.1 Produsul investigat este forma farmaceutică a unei substanțe active sau placebo care este testată sau este folosită ca substanță de referință într-un studiu clinic. El poate fi:

a. produs deja autorizat pentru punere pe piață în terapeutică în Republica Moldova;

b. produs autorizat pentru punere pe piață în alte țări dar nu în Republica Moldova;

c. produs neautorizat pentru punere pe piață în nici o țară.

12.2 Pentru produsul utilizat în cursul studiului clinic trebuie să existe informațiile de bază privind indicațiile terapeutice, contraindicațiile, dozele şi efectele adverse, modul de administrare.
12.3 Pentru utilizarea produsului de investigat este obligatorie obținerea aprobării Comisiei de Etică şi când este necesar, şi a Institutului Național de Farmacie sau înştiințarea acesteia (conf. pot.22 din norme).
12.4 În vederea aprobării studiului clinic sponsorul trebuie să garanteze calitatea produsului de investigat şi faptul că pe baza studiilor non-clinice efectuate acesta poate fi utilizat pentru indicațiile prevăzute.
12.5 Evaluarea extinderii indicațiilor terapeutice se poate face pe baza unor investigații bine planificate, bazate pe cunoştințele existente în domeniul investigat şi cu aprecierea riscurilor previzibile.
12.6 Documentația pentru studiul clinic al unui produs medicamentos se bazează pe informații ştiințifice care se actualizează pe măsură ce apar date noi.
12.7 Conținutul documentației prezentate în vederea obținerii aprobării desfăşurării studiului clinic se păstrează strict confidențial.
12.8 Mostrele de produs de investigat sunt livrate de către sponsor în cantitatea necesară desfăşurării studiului clinic.
12.9 Produsul investigat trebuie să provină de la o unitate autorizată pentru producția acelui tip de medicament de către autoritatea competentă din țara respectivă, posesoare a certificatului BPF (GMP) sau a autorizației de funcționare eliberată de Ministerul Sănătății din Republica Moldova.
12.10 Calitatea probelor de produs farmaceutic pentru investigații clinice trebuie să corespundă prevederilor documentației analitico-normative în vigoare (Specificații de normare a calității, Monografii Farmacopeice).Fiecare serie de produs farmaceutic destinat investigațiilor clinice trebuie să fie însoțit de certificat de calitate emis de LCCM al Institutului Național de Farmacie.
12.11 Mostrele de produs pentru studiul clinic trebuie să fie astfel etichetate încât să poată fi corect identificate.

Eticheta produsului de investigat (produsul cercetat, produsul de referință şi placebo) trebuie să fie scrisă clar şi să conțină, în funcție de caz, informații cît mai complete după cum urmează:

a) numele produsului medicamentos sau codul folosit pentru perioada testărilor urmat de denumirea comună internațională (DCI) dacă are numai a singură substanță activă;
b) componentele active cu precizări privind calitatea lor şi cantitatea pe unitate de dozaj sau în funcție de forma de administrare pe unitate de volum sau greutate;
c) forma farmaceutică a produsului;
d) excipienți cu acțiune cunoscută (din lista celor cuprinşi în ghidul pentru etichetarea şi marcarea produselor medicamentoase) şi menționarea tuturor excipienților în cazul soluțiilor injectabile sau pentru uz oftalmic;
e) calea de administrare;
f) precauțiile privind păstrarea şi manevrarea produsului;

g) data expirării bine precizată (luna, anul);
h) numele şi adresa producătorului sau a reprezentantului acestuia (deținător al autorizației de punere pe piață a produsului);
i) numărul autorizației de punere pe piață a produsului;
j) numărul seriei de fabricație;
k) condiții speciale de stocare (atunci când este cazul).

În plus eticheta trebuie să includă obligatoriu precizarea "Pentru studiu clinic". Atunci când se consideră necesar, pe etichetă va fi inscripționat numele/ nr. pacientului în funcție de înțelegerea între sponsor şi investigator şi eventual numele medicului responsabil pentru studiul respectiv (investigatorul).

Pentru studiile de tip "dublu orb" pe probele de investigat se vor nota numai informațiile considerate necesare pentru identificarea acestora ca produs de investigat în studiul respectiv (ex. codul subiectului căruia îi este destinat, forma farmaceutică, calea de administrare, etc.) şi a datei de expirare, astfel încât studiul să se poată desfăşura conform protocolului.

Eticheta poate fi în limba română, engleză sau franceză.

12.12. Pentru studii clinice cu produse importate, avizul de import este eliberat de Ministerul Sănătății pe baza aprobării desfăşurării studiului emisă de Institutul Național de Farmacie.

12.13. Distribuirea de către sponsor a produsului de investigat se face la farmacia clinicii unde se desfăşoară studiul clinic.

Persoanele acestei farmacii este responsabil de corecta manevrare şi stocare a probelor de produs de investigat ca şi de înregistrarea şi ținerea evidenței lor.

12.14. După terminarea studiului probele de produs de investigat rămase vor fi returnate sponsorului; se va proceda conform măsurilor prevăzute în documentele studiului aprobat de Institutul Național de Farmacie.

12.15.Sponsorul păstrează probe din loturile destinate studiului clinic împreună cu certificatele lor de calitate pentru eventualele verificări ulterioare.

13. Raportarea evenimentelor adverse

13.1 Evenimentul advers este orice eveniment nedorit în care este implicat un subiect în cursul unui studiu clinic, fie că este sau nu este considerat ca fiind provocat de administrarea produsului investigat.

13.2. Toate evenimentele adverse, fie că sînt grave şi neaşteptate, fie că nu sînt grave şi neaşteptate trebuie înregistrate în Formularul de raportare a cazului.

13.3. Investigatorul completează fişa de raportare a evenimentului advers grav şi neaşteptat (anexa 11 din norme).

13.4. Investigatorul este obligat să anunțe imediat sponsorul, laboratorului "Expertiza preclinică, clinică şi supraveghere a medicamentelor" al Institutului Național de Farmacie şi Comisia de Etică despre evenimentele adverse grave şi neaşteptate finalizate cu deces sau care pun viața în pericol care apar în cursul studiului. Anunțul se face imediat, direct, prin telefon sau fax etc. şi este urmat de un raport detaliat în termen de 72 ore.

Toate celelalte evenimente adverse/reacţii adverse grave şi neaşteptate care nu sunt finalizate prin deces nu pun în pericol viaţa, sunt raportate de investigator laboratorului "Expertiza preclinică, clinică şi supraveghere a medicamentelor" a Institutului Naţional de Farmacie; şi Comisiei de Etică cît mai curând dar cel mai târziu în 15 zile după ce investigatorul a făcut constatarea.

Investigatorul trebuie să informeze sponsorul, laboratorului "Expertiza preclinică, clinică şi supraveghere a medicamentelor" a Institutului Naţional de Farmacie şi Comisia de Etică despre eventuala creştere în cursul studiului a frecvenţei sau a gravităţii unor efecte adverse/ reacţii adverse care ar putea impune modificarea protocolului sau desfăşurarea studiului.

Sponsorul va informa laboratorului "Expertiza preclinică, clinică şi supraveghere a medicamentelor" al Institutului Naţional de Farmacie despre evenimentele adverse grave şi neaşteptate, care pun în pericol viaţa subiectului sau sunt finalizate cu deces, apărute datorită tratamentului cu produsul investigat, cît de curând posibil dar nu mai târziu de 7 zile calendarice, şi va prezenta un raport detaliat în următoarele 8 zile lucrătoare după primul anunţ, cu scopul de a preciza relaţia între evenimentul advers şi produsul investigat. Celelalte reacţii adverse grave şi neaşteptate vor fi anunţate autorităţilor competente de către sponsor în cel mai scurt timp, fără a depăşi 15 zile lucrătoare.

Evenimentele adverse care nu sunt neaşteptate, nu sunt grave, sau care se consideră că nu se datorează tratamentului din studiul clinic se raportează sponsorului la sfărşitul studiului sau anual dacă perioada de desfăşurare a acestuia depăşeşte 1 an. În cazul în care protocolul sau alt document încheiat între sponsor şi investigator şi aprobat de CE prevede şi alte modalităţi de anunţare a evenimentelor adverse, acestea trebuie respectate.

13.5. Evenimentele adverse grave şi neaşteptate petrecute după terminarea studiului în decurs de 30zile trebuie raportate de investigator sponsorului şi autorităţilor competente ca evenimente adverse grave dacă se apreciază că acestea sunt în legătură cu administrarea produsului investigat.

13.6. Protocolul studiului clinic trebuie să prevadă procedura care trebuie folosită în cazul evenimentelor adverse apărute în cursul studiului clinic (în special în studiile de tip "orb").

13.7. În raportarea evenimentului advers investigatorul va avea în vedere protejarea confidenţialităţii subiectului studiului.

13.8. În scopul protejării subiecţilor, sponsorul va informa în cel mai scurt timp posibil investigatorul, laboratorului "Expertiza preclinică, clinică şi supraveghere a medicamentelor" al Institutului Naţional de Farmacie şi Comisia de Etică dacă s-a hotărât retragerea din terapeutică sau întreruperea investigaţiilor întreprinse în alte ţări pentru acelaşi produs sau produse similare.

14. Aspecte economice în studiul clinic

14.1. Toate aspectele economice ale organizării unui studiu clinic sunt conținute în contractul încheiat între sponsor eventual împreună cu monitorul şi investigator/ instituția în care se desfăşoară studiul clinic.

14.2. În acest contract vor fi prevăzute toate costurile privind asigurarea condițiilor necesare subiecților, aparatura, materiale folosite, personalul implicat în studiu, tot ceea ce este necesar pentru desfăşurarea studiului clinic în condiții bune conform protocolului, în vederea respectării Regulilor pentru Bună Practică în Studiul Clinic.

14.3. Comisia de Etică trebuie să fie informată despre aspectele financiare privind subiecții studiului şi poate controla partea din contract care se referă la compensarea subiecților participanți la studiu.

15. Arhivarea documentelor studiului clinic

15.1. Investigatorul organizează arhivarea documentelor alcătuind totodată lista acestora pe care o semnează.

15.2. Investigatorul păstrează codurile de identificare a subiecților studiului clinic pentru încă 5 ani după întreruperea studiului.

15.3. Fişele pacienților şi documentele primare se păstrează în arhiva centrului în care se desfăşoară studiul clinic cel puțin 7 ani după punerea pe piață în Republica Moldova dar nu mai mult de 15 ani de la terminarea sau oprirea experimentului. În toată această perioadă trebuie asigurate condiții optime pentru ca documentele să poată fi verificate de către autoritățile competente. Ele nu vor fi scoase din arhivă, la nevoie putând să se elibereze doar copiile lor.

15.4. Sponsorul arhivează dosarul de bază al studiului.

15.5. Sponsorul păstrează documentele referitoare la studiu pe tot parcursul folosirii produsului în terapeutică şi 5 ani după scoaterea acestuia din terapeutică.

15.6. Documentele care trebuie păstrate (conf. anexei 15 din norme) includ:

a. protocolul de studiu;
b. procedeele standard de lucru;
c. toate informațiile scrise despre protocol şi procedeele de lucru;
d. Broşura Investigatorului;
e. datele subiecților;
f. raportul final;
g. certificatele de audit şi inspecție;
h. corespondența purtată cu Comisia de Etică.

15.7 Toate datele şi documentele sunt puse la dispoziția autorităților legale dacă sunt solicitate.

15.8 În toate cazurile se asigură păstrarea datelor în arhivă în condiții de strictă confidențialitate.

15.9 Investigatorul trebuie să informeze sponsorul despre posibilitățile de arhivare a documentelor şi eventualele modificări survenite în păstrarea acestora în perioada de arhivare.

15.10 Închiderea studiului se face după ce monitorul a constatat că atât dosarele sponsorului cît şi cele ale investigatorului au incluse corect toate documentele despre studiu prevăzute.

16. Publicarea informațiilor privind studiul clinic

16.1. Publicarea informațiilor despre un studiu clinic autorizat şi a rezultatelor acestuia se face numai în reviste de specialitate, cu acordul sponsorului şi investigatorului.

16.2. Publicarea informațiilor despre studiul clinic se va face conform înțelegerii între sponsor şi investigator.

16.3. Prezentarea datelor se va face astfel încât să fie păstrată confidențialitatea informațiilor privind subiecții studiului.

16.4. Informațiile privind produsul investigat vor fi publicate numai în revistele de specialitate şi vor fi prezentate fără exagerări.

Capitolul II

Comisia de Etică pentru studiul clinic al medicamentelor

17. Date generale

17.1 În Republica Moldova organizarea şi desfăşurarea studiului clinic se face numai după obținerea aprobării Comisiei Naționale de Etică (CNE) pentru Studiul Clinic al Medicamentelor.

17.2 CNE trebuie să asigure protecția subiecților studiului clinic, starea de bine şi respectarea drepturilor acestora luând în considerare atât folosirea de procedee ştiințifice de lucru cît şi particularitățile comunității locale. CNE trebuie să lucreze astfel încât să garanteze că studiul clinic respectă normele etice propuse, în concordanță cu prevederile Declarației drepturilor omului de la Helsinki revizuită şi cu Regulile pentru Buna Practică în Studiul Clinic.

Totodată, prin activitatea sa, CNE trebuie să asigure desfăşurarea studiului clinic în conformitate cu legislația în vigoare şi respectarea atât a intereselor solicitantului-sponsor/ investigator- cât şi alte comunități.

17.3.Investigatorul(medic) solicită aprobarea CNE pentru desfăşurarea studiului clinic după cum urmează:

- pentru studiile de fază I, a II-a şi a III-a incluzând cele efectuate pentru indicații terapeutice noi, modificări ale dozelor aprobate, căi noi de administrare, etc., precum şi pentru studiile privind produse medicamentoase autorizate în alte țări dar nu şi în Republica Moldova se solicită aprobarea Comisiei Naționale de Etică pentru Studiul Clinic al Medicamentelor (CNE) şi eventual a Comisiei Instituționale de Etică (CE);
- pentru studiile de faza a IV-a şi în care sunt folosite produse pentru care există autorizație de punere pe piață în Republica Moldova şi sunt administrate cu respectarea indicațiilor terapeutice, a dozelor şi căilor de administrare aprobate la autorizare se solicită aprobarea Comisiei Instituționale de Etică, cu excepția celor multicentrice pentru care se va solicita aprobarea CNE.

18. Acreditarea Comisiei de Etică pentru Studiul Clinic.

18.1.Numirea membrilor Comisiei de Etică se va face de către Ministerul Sănătății pentru Comisia Națională de Etică pentru Studiul Clinic al Medicamentelor (CNE) şi, respectiv, de către Consiliul Ştiințific sau, dacă nu este posibil, de către Consiliul de Administrație al instituției în care va funcționa, pentru Comisia Instituțională de Etică (CE).

Membrii Comisiei Naționale de Etică pentru Studiul Clinic al Medicamentelor (CNE) vor fi numiți din candidații propuşi de: secția medicală a Academiei de Ştiințe, Liga Medicilor, Asociația Farmaciştilor, Departamentul Cultelor, Departamentul pentru Protecția Consumatorului, Liga pentru drepturile omului, Liga femeilor.

18.2. Constituirea Comisiei Naționale de Etică pentru Studiul Clinic al Medicamentelor (CNE) şi a Comisiei Instituționale de Etică, structura acestora pe funcții, sediul lor de lucru sunt anunțate Institutului Național de Farmacie.

Comisia Națională de Etică pentru Studiul Clinic al Medicamentelor (CNE) va fi informată despre constituirea fiecărei Comisii Instituționale de Etică, componența şi sediul acesteia.

18.3. Numirea Comisiei de Etică se va face pentru o durată de 4 ani.Un membru al Comisiei de Etică poate activa pentru maximum 2 mandate (8 ani).

18.4. Comisia de Etică îşi constituie din membrii săi prin alegeri "biroul de lucru" din care vor face parte cel puțin "preşedintele", un "vicepreşedinte" şi "secretarul".

18.5. Trebuie să existe o Comisie Instituțională de Etică în fiecare instituție medicală, conform listei bazelor clinice a Comisiei Medicamentului, autorizată de Ministerul Sănătății ca posibil loc de desfăşurare a studiului clinic.

19. Condiții minime care trebuie îndeplinite de structura unei Comisii de Etică.

19.1. Comisia de Etică trebuie să fia alcătuită din minimum 5 membri. Cel puțin 2 oameni trebuie să fie medici, preferabil unul cu experiență în cercetarea biomedicală şi unul care practică medicina generală şi este din afara instituției în care se desfăşoară studiul clinic. Trebuie de asemenea să fie incluşi un farmacist, o persoană cu studii medii sanitare, o persoană care nu lucrează în domeniul medical, un jurist şi, dacă este posibil, o persoană cu specializare în domeniul religiei.

19.2. Structura Comisiei Naționale de Etică pentru Studiul Clinic al Medicamentelor (CNE) trebuie să includă: medici, farmacişti, 1 jurist, o persoană calificată în domeniul psihologiei şi eticii, o persoană cu studii medii sanitare, o persoană care să nu lucreze în domeniul sanitar şi o persoană cu specializare în domeniul religiei

19.3. Este recomandabil ca membrii Comisiei de Etică să facă parte din grupe de vârstă diferite.

19.4. În componența Comisiei de Etică trebuie să fie atât persoane de sex masculin cît şi de sex feminin.

19.5. Membrii Comisiei de Etică trebuie să fie persoane foarte bine pregătite profesional şi cunoscute pentru integritate lor morală.

19.6. Comisia Instituțională de Etică trebuie să posede condiții tehnice de lucru corespunzătoare scopurilor propuse şi un sediu stabil a cărui adresă trebuie făcută cunoscută Ministerului Sănătății.

19.7. Comisia de Etică va avea un secretar care va funcționa la sediul stabilit.

19.8. Se va asigura sursa de venituri pentru buna funcționare a activității comisiei în conformitate cu prevederile statutare.

19.9. Comisia de Etică decide modul în care va lucra, sistemul de exprimare a opiniilor, care este cvorumul necesar pentru ca o decizie să fie considerată valabilă, etc.

19.10.Informațiile privind componența şi modul de lucru al Comisiei de Etică trebuie conținute într-un document care este pus la dispoziția autorităților legale şi a sponsorului atunci când se cere aceasta.

20. Rolul Comisiei de Etică în organizarea şi desfăşurarea studiilor clinice.

Comisia de Etică pentru studiul clinic apreciază aspectele metodologice, etice şi legale ale protocolului de lucru propus ca şi raportul între beneficiile şi riscurile la care sunt supuşi subiecții.

Aceasta este implicată atât în verificarea şi asigurarea rigorii ştiințifice a studiului cât şi în protejarea siguranței şi respectării drepturilor persoanelor implicate în studiu (subiecți, investigator, echipa de lucru etc.)

Activitatea cuprinde:

20.1.evaluarea protocolului şi documentației prezentate în funcție de obiectivele studiului clinic din punctul de vedere al eficienței ştiințifice (exemplu: posibilitatea obținerii unor rezultate corecte, complete, care pot fi validate), în condițiile asigurării expunerii minime a subiecților la riscurile terapeutice. Justificarea riscurilor previzibile față de beneficiile posibile pentru subiect sau comunicare;

20.2. evaluarea pregătirii ştiințifice şi profesionale a echipei de investigare ca şi a condițiilor pentru studiu în funcție de scopul propus;

20.3. evaluarea informațiilor scrise şi verbale oferite subiecților sau reprezentanților legali ai acestora privind desfăşurarea studiului, a riscurilor şi beneficiilor posibile precum şi a consimțământului acestora dat în scris sau cu martori după corecta lor informare;

20.4. verificarea modului în care a fost obținut consimțământul subiecților;

20.5. evaluarea compensațiilor sau tratamentelor oferite subiecților participanți sau reprezentanților acestora în cazul unor afecțiuni sau decese determinate de studiu;

20.6. evaluarea compensațiilor oferite subiecților pentru participarea la studiul fără beneficii terapeutice;

20.7. aprobarea sau nu pentru începerea studiului clinic;

20.8. verificarea desfăşurării studiului conform protocolului, analizarea abaterilor de la acesta propuse de sponsor, reprezentantul acestuia sau investigator şi a evenimentelor adverse semnalate. Pentru aceasta Comisia de Etică trebuie să stabilească de la începutul experimentului modalitatea de supraveghere a evoluției studiului şi de menținere a legăturilor cu investigatorul pentru obținerea în timp util a tuturor informațiilor necesare.

21. Norme generale de funcționare a Comisiei de Etică pentru studiul clinic.

21.1. Este necesară solicitarea aprobării CE pentru studii care privesc subiecții umani, bolnavi sau sănătoşi.

21.2. Nu este permisă începerea studiului clinic înainte de obținerea de la CE a aprobării pentru desfăşurarea studiului clinic respectiv.
21.3. În cazul în care din CE nu fac parte specialişti în domeniul pentru care este prevăzut studiul se va apela la colaboratori externi competenți.
21.4. Investigatorul prezintă Comisiei de Etică spre aprobare documentația necesară după cum urmează:

- formularul de cerere completat
- informații despre producător (autorizație de funcționare eliberată de Ministerul Sănătății, autorizație sanitară, etc.)
- informații privind datele fizico-chimice, farmaco-toxicologice şi clinice pentru produsul investigat cuprinse în Broşura Investigatorului şi, după caz, rezumatul caracteristicilor produsului
- eticheta produsului investigat
- protocolul pentru studiul clinic
- diagrama studiului
- formularul de raportare a cazului
- formularul completat privind calificarea şi angajamentul investigatorului
- formularul pentru consimțământul pacientului însoțit de informațiile oferite acestuia în vederea obținerii consimțământului
- materialele folosite (inclusiv metodele) pentru recrutarea subiecților
- asigurări/convenții privind compensarea subiecților în cazul unor afectări datorate studiului
- documentul privind acordul pentru desfăşurarea studiului clinic semnat de directorul unității sanitare în care se va desfăşura studiul propus
- alte decizii importante privind studiul respectiv

Dacă este cazul, cererea va fi însoțită de precizări relevante în documentație privind studiul:

a. scopul ştiințific propus pentru studiu;
b. precizarea modalității în care poate fi afectată sănătatea subiecților studiului;
c. dacă există riscuri de erori şi în cazul acesta ce modalități există pentru evitarea acestora;
d. precizarea gradului de disconfort pentru pacient.

21.5. Cererea de aprobare a studiului clinic este înregistrată în Registrul CE în care se înscrie numele investigatorului şi calificarea acestuia precum şi a echipei de studiu, scopul studiului, baza ştiințifică şi tehnică disponibilă, o scurtă descriere a condițiilor necesare pentru subiecții studiului, numele sponsorului/ organizației de cercetare prin contract care organizează studiul.

Acest registru poate fi consultat numai de către autoritățile competente: organisme din Ministerul Sănătății, inspectori pentru Buna Practică în Studiul Clinic, echipa de experți din partea sponsorului.

21.6. CE confirmă primirea cererii şi documentației anexate în curs de 30 zile lucrătoare şi, atunci când este cazul, precizează termenul în care se va transmite decizia, care poate fi de maximum trei luni de la data confirmării.

21.7. CE se întâlneşte în şedinţe de lucru ocazional la convocarea făcută de preşedintele acesteia, dar nu mai rar de o dată la 2 luni.
21.8. Dacă se consideră necesar, la şedința în care se discută problemele privind un anumit studiu poate fi invitată una din persoanele implicate în organizarea acestuia dar acea persoană nu participă la vot.
21.9. Fiecare propunere care va fi analizată trebuie prezentată de unul din membrii CE sau, atunci când este necesar, de către colaboratorul extern convocat pentru aceasta.
21.10. Pentru a putea emite o decizie este necesar să fie prezenți cel puțin jumătate plus unu din membrii CE din care cel puțin unul să fie medic.
Este posibil să se ia în considerare ca prezență, exprimarea în scris a opiniei unui membru al CE absent de la şedință, dacă aceasta este redactată clar, poartă data redactării şi semnătura persoanei respective.
21.11. Comisia de Etică răspunde în scris propunătorului comunicându-i în maxim 4 luni decizia sa privind studiul propus.
Această informație este transmisă şi Institutului Național de Farmacie.
Răspunsul poate fi după cum urmează:
- aprobarea desfăşurării studiului;
- refuz aprobării desfăşurării studiului şi în acest caz se menționează motivul acestui refuz.

În cazul refuzului aprobării desfăşurării studiului, solicitantul poate depune în termen de 30 zile de la primirea notificării, o contestație scrisă însoțită de argumentarea acesteia.
În termen de 30 zile de la primirea contestației, Comisia de Etică trebuie să informeze solicitantul cu privire la revizuirea sau nu a opiniei inițiale.
21.12. CE ca informa CNE şi Institutul Național de farmacie despre decizia de aprobare sau de respingere a desfăşurării studiului clinic şi motivația acesteia din urmă.
Informarea trebuie făcută în cel puțin 2 săptămâni de la luarea hotărârii.
21.13. Scrisoarea de răspuns privind aprobarea sau neaprobarea desfăşurării studiului va cuprinde numele, calificarea şi ocupația membrilor Comisiei de Etică, precum şi numărul de cod al studiului şi data aprobării.
21.14. În cursul studiului clinic, investigatorul, cu sau fără sponsor sau reprezentantul acestuia, trebuie să informeze CE care a aprobat studiul respectiv despre orice modificare a protocolului aprobat, despre eventualele evenimente grave şi neaşteptate care ar putea crea probleme pentru siguranța studiului şi despre problemele apărute în procesul de recrutare a subiecților studiului.
21.15. Conținutul şedințelor de lucru ale CE şi documentele referitoare la acestea sunt strict confidențiale.
21.16. Până la începutul lunii martie Comisiile Instituționale de Etică vor trimite Comisiei Naționale de Etică un raport anual privind activitatea desfăşurată. Comisiile Instituționale sunt obligate să răspundă la solicitările Comisiei Naționale de Etică în domeniile lor de activitate.

Până la sfârşitul lunii aprilie, CNE transmite Institutului Național de Farmacie raportul anual pentru anul precedent. Raportul trebuie să conțină date privind activitatea sa şi a Comisiilor Instituționale de Etică: numărul de şedințe, lista propunerilor discutate, etc.
În raportul anual sunt redate problemele ştiințifice esențiale referitoare la etică şi deciziile finale luate de Comisii, cu rezoluții oferite şi motivația acestora când este cazul.
Date din raport pot fi făcute publice dacă nu pun problemele de păstrare a confidențialității.
21.17. În cazul studiilor multicentrice CNE trebuie să primească informații suficiente despre studiu şi să colaboreze cu alte Comisii de Etică din străinătate astfel încât să existe condițiile necesare ca studiul să se desfăşoare corect.
21.18. Comisia de Etică trebuie să păstreze timp de 5 ani documentația referitoarea la un studiu clinic (protocolul şi documentația anexată, procesele verbale şi corespondența referitoare la studiul clinic respectiv).
Aceste documente pot fi consultate de Ministerul Sănătății şi Institutul Național de Farmacie atunci când este cazul, sau de organele abilitate să facă acest control.
21.19. Investigatorul şi sponsorul trebuie să arhiveze următoarele documente referitoare la CE a studiului clinic: corespondența cu acesta, scrisoarea de aprobare a desfăşurării studiului clinic, lista membrilor componenți ai Comisiei de Etică şi procedura de lucru a acestora.

Capitolul III

Condiții administrative privind organizarea studiului clinic

22. Aprobarea desfăşurării studiului clinic

22.1. Studiul clinic de faza a IV-a, pentru un produs autorizat de punere pe piață în Republica Moldova se poate desfăşura în Republica Moldova numai după obținerea aprobării CE sau în cazul studiilor multicentrice a CNE şi după înştiințarea Institutului Național de Farmacie (formular anexa 1 din norme).

22.2. Studiul menționat la punctul 22.1. se poate începe la 14 zile lucrătoare de la primirea aprobării CE sau CNE şi după 40 zile lucrătoare de la înştiințarea Institutului Național de Farmacie dacă acesta nu are obiecții.

22.3. Pentru desfăşurarea unui studiu clinic privind un produs neautorizat în Republica Moldova sau un produs autorizat la care se evaluează alte indicații terapeutice, doze sau căi de administrare decât cele aprobate la autorizare, studii care includ categorii de subiecți pentru care administrarea produsului respectiv este considerată ca puțin cunoscută (deci studii care nu pot fi încadrate în studii de faza a IV-a), este necesară aprobarea Institutului Național de Farmacie şi CNE.

22.4. Sponsorul împreună cu, sau fără investigator, solicită Institutului Național de Farmacie aprobarea pentru inițierea studiului propus (menționat la pct. 22.3 din norme), prin depunerea următoarelor documente:

- Formularul de cerere completat (formular anexa 2 din norme)
- Informații despre producător (autorizație de funcționare eliberată de Ministerul Sănătății din Republica Moldova, certificat GMP, etc.)
- Informații privind datele fizico-chimice, farmaco-toxicologice şi clinice pentru produsul investigat cuprinse în Broşura Investigatorului şi rezumatul caracteristicilor produsului
- Eticheta produsului investigat
- Protocolul pentru studiul clinic
- Diagrama studiului
- Formularul completat privind calificarea şi angajamentul investigatorului
- Formularul de raportare a cazului
- Formularul pentru consimțământul pacientului însoțit de informațiile oferite acestuia în vederea obținerii consimțământului
- Documentul privind acordul pentru desfăşurarea studiului clinic semnat de directorul instituției medicale în care se va desfăşura studiul propus.

22.5. Pentru studii clinice multicentrice se va face o singură cerere sau înştiințare în care se precizează numele investigatorului coordonator, a investigatorilor principali şt instituțiile în care se intenționează organizarea studiului. În acest caz cererea sau înştiințarea va fi însoțită de formularele privind calificarea fiecărui investigator principal din locurile respective şi

angajamentul acestora de a participa la studiul clinic (formular anexa 12 sin norme).

22.6. În termen de 40 zile lucrătoare Institutul Național de Farmacie confirmă primirea solicitării pentru aprobarea desfăşurării studiului clinic. Răspunsul de confirmare poate fi însoțit de aprobarea desfăşurării studiului sau de precizarea faptului că este necesară o perioadă de la 1 până la 6 luni în care Institutul Național de Farmacie să decidă asupra aprobării studiului. Totodată Institutul Național de Farmacie comunică eventualele obiecții față de propunerea făcută şi recomandă completarea documentației dacă se consideră necesar.

22.7. Decizia în scris a Institutului Național de Farmacie privind aprobarea desfăşurării studiului clinic este comunicată solicitantului.

22.8. Studiul clinic poate începe cel mult după 6 luni de la data emiterii aprobării studiului de către Institutul Național de Farmacie.

22.9. Sponsorul sau investigatorul coordonator sau principal anunță Institutul Național de Farmacie despre data începerii studiului.

23.Aprobarea prelungirii duratei studiului clinic

23.1 Aprobarea desfăşurării unui studiu clinic se face pentru o durată de timp limitată, prelungirea acesteia făcându-se de către autoritățile competente (Institutul Național de Farmacie) dacă este cazul pe baza solicitării făcute de sponsor sau investigator.

Sponsorul sau investigatorul trebuie să justifice cererea de prelungire a perioadei de desfăşurare a studiului clinic.

24.Solicitarea de date suplimentare despre studiul clinic

24.1.Institutul Național de Farmacie poate să convoace sponsorul sau reprezentantul său/ investigatorul pentru a discuta problemele legate de studiul clinic propus.

24.2.Institutul Național de Farmacie poate solicita propunătorului date chimico-farmaceutice, farmaco-toxicologice şi chimice suplimentare necesare pentru evaluarea corectă a posibilității desfăşurării studiului clinic.

25. Decizia Institutului Național de Farmacie de a nu aproba desfăşurarea studiului clinic propus

Institutul Național de Farmacie poate să nu aprobe desfăşurarea unui studiu clinic propus.

25.1 În cazul în care nu s-a aprobat desfăşurarea unui studiu clinic această decizie trebuie argumentată.

25.2. Investigatorul/sponsorul sau reprezentantul său poate să ceară reanalizarea cererii în decurs de o lună de la emiterea deciziei Institutului Național de Farmacie.

26. Modificarea protocolului pentru studiul clinic aprobat

26.1. Orice modificare a protocolului clinic se comunică CE care l-a aprobat şi Institutului Național de Farmacie (studii pct. 22.3 din norme).

26.2. În cazul unor schimbări importante cum sunt cele care influențează riscul subiecților sau constituie modificări privind locul de desfăşurare a studiului este necesară obținerea de la CE a unei noi aprobări.
26.3. Obținerea aprobării pentru efectuarea unor modificări importante ale Protocolului studiului clinic se face pe baza unei cereri adresate CE şi Institutului Național de Farmacie de către sponsor/investigator însoțită de justificarea corespunzătoare (formular anexa 3 din norme).
26.4. În cazul în care CE nu aprobă modificările privind: dozele administrate, durata tratamentului, numărul de voluntari bolnavi/sănătoşi, proiectul studiului, criteriile de includere/excludere, procedeele de apreciere a efectelor şi parametrii acestora, produsul investigat şi în general toate modificările care pot influența rezultatul final al studiului clinic va informa Institutul Național de Farmacie.

27. Suspendarea aprobării privind desfăşurarea unui studiu clinic

27.1. Suspendarea aprobării privind desfăşurarea unui studiu clinic se face fie la solicitarea sponsorului, pe baza unei cereri (formular anexa 3 din norme) justificate şi adresate CE şi Institutului Național de Farmacie, fie prin decizia Institutului Național de Farmacie şi Ministerului Sănătății în următoarele situații:

a. dacă a fost încălcată legea;
b. dacă au fost schimbate condițiile pentru care există aprobarea de desfăşurare a studiului clinic;
c. dacă ni s-au respectat principiile etice cuprinse în Regulile pentru Buna Practică în Studiul Clinic al Medicamentelor;
d. dacă suspendarea aprobării se face pentru protecția subiecților studiului clinic sau a altor persoane.

27.2. Inspectorii care verifică desfăşurarea studiului clinic pot propune suspendarea acestuia în cazul în care constă una din abaterile prevăzute la pct.27.1 din norme.

28. Terminarea studiului clinic

Terminarea studiului clinic trebuie oficializată.
28.1. Cu ocazia vizitei de încheiere efectuată la locul de desfăşurare a studiului şi la sponsor, sponsorul/monitorul controlează documentația şi produsul investigat rămas, modul în care investigatorul a organizat arhivarea documentelor studiului, primeşte de la acesta ultimul raport privind studiul şi hotărăsc procedura de alcătuire a raportului final.

Sponsorul preia de la investigator produsul de investigat rămas nefolosit în cursul studiului sau procedează conform măsurilor prevăzute în documentele studiului, aprobate de Institutul Național de Farmacie.
28.2. Investigatorul, eventual împreună cu sponsorul alcătueşte «Raportul final al studiului» conform procedeului său de lucru standardizat.

Investigatorul care alcătueşte acest raport final al studiului trebuie să-l semneze.
28.3. Sponsorul sau investigatorul informează CE şi Institutul Național de Farmacie despre încheierea studiului.

Sponsorul va trimite Institutului Național de Farmacie un raport privind încheierea studiului desfăşurat.

28.4. Dacă studiul durează mai mult de un an investigatorul transmite sponsorului un raport anual.

Sponsorul la rândul său trimite Institutului Național de Farmacie un raport anual.

29. Importul produselor destinate studiului clinic

29.1.Avizarea importului produselor destinate studiului clinic se face de către Ministerul Sănătății pe baza documentelor care prevăd aprobarea desfăşurării studiului clinic de către Institutul Național de Farmacie. Sponsorul trebuie să alcătuiască lista cu produsele importate şi cantitatea acestora şi ulterior să le înregistreze într-un document.

29.2. Produsele din categoria stupefiantelor, destinate studiului clinic sunt importate şi distribuite în conformitate cu legislația în vigoare privind produsele stupefiante.

30. Analiza probelor biologice efectuată de laboratoare din străinătate

30.1 Probele biologice recoltate în cursul studiilor clinice, care trebuie analizate de laboratoare din străinătate, conform documentelor studiului aprobat de autoritățile competente, pot fi transportate cu respectarea legislației şi reglementărilor în vigoare.

30.2 Pentru obținerea confirmării scrise a Academiei de Ştiințe, în vederea exportului de probe biologice recoltate în cursul investigației, pentru a fi analizate în laboratoare din alte țări, sponsorul sau investigatorul va prezenta Academiei de Ştiințe aprobările desfăşurării studiului clinic emise de Institutul Național de Farmacie şi comisia Națională de Etică.

31. Autorizarea instituțiilor în care se pot desfăşura studiile clinice

31.1. Studiile clinice se pot desfăşura numai în instituțiile autorizate de Ministerul Sănătății în acest scop.

31.2. Autorizația este emisă de Ministerul Sănătății la solicitarea instituției interesate în conformitate cu reglementările în vigoare.

32. Tarife

32.1. Aspectele financiare privind tarifele pentru evaluarea documentației, efectuate de către Institutul Național de Farmacie în vederea aprobării desfăşurării unui studiu clinic, sunt stabilite prin Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr.596 din 01.07.1997.

Capitolul IV

Respectarea Regulilor pentru Buna Practică în Studiul Clinic al Medicamentelor şi inspecția pentru Buna Practică în Studiul Clinic al Medicamentelor

33. Obligativitatea respectării normelor de bună practică în studiul clinic
În toate studiile clinice trebuie respectate normele de Bună Practică în Studiul Clinic.

34. Procedee standard de lucru
34.1.Normele privind Regulile de Bună Practică în Studiul Clinic impun folosirea unor procedee standard de lucru care descriu clar felul de organizare, realizare a studiului, prelucrarea datelor, documentarea şi verificarea studiului clinic.

Sponsorului îi revine responsabilitatea stabilirii şi garantării respectării de către toți participanții la studiu a punerii în practică a procedeelor standard de lucru. Pentru aceasta sponsorul poate delega un monitor înainte de începerea studiului clinic.
34.2. Pentru respectarea procedeelor standard de lucru ale studiului clinic trebuie să țină seama de cel puțin următoarele condiții:

a. alegerea pentru studiul propus a investigatorului calificat corespunzător, a echipei de lucru potrivite pentru aceasta, a locului de desfăşurare a studiului clinic şi a condițiilor tehnice adecvate, toate acestea trebuind să fie disponibile pentru toată perioada planificată pentru desfăşurarea studiului;
b. arhivarea corectă a documentelor studiului clinic, protocolului studiului clinic, a datelor şi informațiilor complementare, semnalărilor de evenimente adverse şi informațiilor pentru monitor, precizarea duratei de timp pentru păstrarea acestor documente la centrul de desfăşurare a studiului şi la sponsor;
c. procedeele de monitorizare incluzând frecvența minimă a verificărilor şi a condițiilor în care de fac acestea pentru datele primare, a modalităților de corectare a înregistrării datelor:
d. modalitate de manipulare a produselor investigate şi a documentelor de ținere în evidență a acestora;
e. procedura de semnalare a evenimentelor adverse grave şi neaşteptate;
f. procedura de informare corectă a subiecților studiului şi de obținere a consimțământului liber de a participa la studiu după informare.

35. Inspecția efectuată de autoritățile competente

35.1. Corpul de inspectori pentru studiul clinic trebuie să fie alcătuit din persoane calificate prin cursuri postuniversitare privind respectarea Regulilor pentru Buna Practică în Studiul Clinic.
35.2. Inspectorii aparținând corpului de inspectori pentru studiul clinic al Institutului Național de Farmacie inspectează, conform programului pe care şi-l alcătuiesc, studiul clinic la locul de desfăşurare al acestuia, la sponsor, la CE.
35.3. Vizita inspectorului trebuie să fie anunțată investigatorului cu cel puțin o săptămână înainte, cu excepția cazurilor în care inspecția se face tocmai datorită suspectării unor abateri în desfăşurarea studiului clinic.
35.4. Punerea la dispoziția inspectorilor a întregii documentații solicitate de aceştia este obligatorie.

36. Procedura de inspecție

36.1 Trebuie efectuate mai multe inspecții înainte de terminarea studiului clinic.
36.2 Raportul privind constatările făcute de inspecție este transmis Institutului Național de Farmacie, sponsorului, investigatorului şi CE în termen de 30 zile.
36.3 Institutul Național de Farmacie poate decide întreruperea studiului clinic în cazul în care raportul inspecției relevă situații care impun aceasta (conf. pct. 27.1 din norme).
36.4 Dacă este afectată credibilitatea datelor, Institutul Național de Farmacie poate invalida rezultatele studiului respectiv.
36.5 În cazul constatării unor abateri care potrivit legii pot constitui infracțiuni, inspectorii pentru Buna Practică în Studiul Clinic vor sesiza organele de urmărire penală.

ANEXE

I Formulare utilizate în procedura de autorizare sau înştiinţare a unui studiu clinic(nr.1-12).....145-159

ANEXA 1

ÎNŞTIINȚARE PRIVIND EFECTUAREA UNUI STUDIU CLINIC ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Către INSTITUTUL NAȚIONAL de FARMACIE

SOLICITANT **SPONSOR** **INVESTIGATOR**

Numele Prenumele
Profesia
Institutia
Adresa
Tel./Fax

Prin prezenta vă comunicăm intenția de a efectua în Moldova un studiu clinic pentru un produs autorizat

Titlul studiului clinic este.....

Protocol Nr.
Locul propus pentru desfăşurarea studiului este:
Serviciul.....
Spitalul/Secție .....
Invesitagor (coordonator).....
Termene propuse: început..... sfârşit.....
Studiul este multicentric ☐ multicentric național ☐ internațional ☐
Studiul se va realiza cu respectarea legislației în vigoare privind organizarea studiului clinic în Moldova incluzând respectarea normelor etice internaționale prevăzute în Declarația drepturilor omului de la Helsinki, reactualizată.

Informații privind	**produsul de investigat**	**produsul de referință**
- Denumireâ comercială/cod.		
- Substanțe active		
- Cod ATC		
- Forma farmaceutică		
- Doze		
- Calea de administrare		
- Producătorul		
- Țara		

PREZENTA ÎNŞTIINŢARE ESTE ÎNSOŢITĂ de:

- Informații despre producător (autorizație de funcționare eliberată de Ministerul Sănătății, certificat GMP, etc.)
- Informații privind datele fizico-chimice, farmaco-toxicologice şi clinice pentru produsul investigat cuprinse în Broşura investigatorului şi rezumatul caracteristicilor produsului
- Eticheta produsului investigat
- Protocolul pentru studiul clinic
- Diagrama studiului
- Formularul completat privind calificarea şi angajamentul investigatorului
- Formularul de raportare a cazului
- *Formularul pentru consimțământul pacientului, însoțit de informațiile oferite acestuia în vederea obținerii consimțământului
- Asigurări/convenții privind compensarea subiecților în cazul unor afectări datorate studiului
- Documentul privind acordul pentru desfăşurarea studiului clinic, semnat de directorul unității sanitare în care se va desfăşura studiul propus.

DATA SEMNATURA

CERERE PENTRU APROBAREA
DESFĂŞURĂRII UNUI STUDIU
CLINIC ÎN MOLDOVA

ANEXA 2

Către INSTITUTUL
NAȚIONAL de FARMACIE

SOLICITANT **SPONSOR** **INVESTIGATOR**

Numele Prenumele
Profesia
Instituția
Adresa
Tel./Fax
Prin prezenta solicităm aprobarea desfăşurării în Moldova a unui studiu clinic .

Titlul studiului clinic este:.....
Locul propus pentru desfăşurarea studiului:
Serviciul de
Spitalul/secția
Investigator (coordonator)

Studiul este multicentric ☐ multicentric național ☐ internațional ☐

Studiul se va realiza cu respectarea legislației în vigoare privind organizarea studiului clinic în Moldova incluzând respectarea normelor etice internaționale prevăzute în Declarația drepturilor omului de la Helsinki, reactualizată.

Informații privind	**produsul de investigat**	**produsul de referință**
- Denumirea comercială/ cod		
- Substanțe active		
- Cod ATC		
- Forma farmaceutică		
- Doze		
- Calea de administrare		
- Producătorul		
- Țara		
Produsui a fost autorizat în Moldova în :		
- forma farmaceutică propusă	NU ☐	DA ☐ nr./data autor.
- concentrația propusă	NU ☐	DA ☐ nr./data autor.
- calea de administrare propusă	NU ☐	DA ☐ nr./data autor.
- pentru indicația terapeutică/	NU ☐	DA ☐ nr./data autor.
- diagnostic propusă		
- grupa de populație inclusă (copii,vîrstnici,etc.)	NU ☐	DA ☐ nr./data autor.

Dacă NU, produsul a fost autorizat sub:

- altă formă farmaceutică NU □ DA □ nr./data autor.
- altă concentrație NU □ DA □ nr./data autor.
- altă cale de administrare NU □ DA □ nr./data autor.
- altă indicație terapeutică/ diagnostic prorusă NU □ DA □ nr./data autor.
- pentru grupa de populație inclusă (copii, vîrstnici, etc.) NU □ DA □ nr./data autor.
- Produsul este înregistrat în: NU □ DA □ nr./data autor.
- țara în care se produce NU □ DA □ nr./data autor.
- alte țări NU □ DA □ nr./data autor.

Aprobarea solicitată se referă la un studiu clinic ca obiectiv:

Studiul este de Faza I Faza II Faza III

PREZENTA ÎNŞTIINȚARE ESTE ÎNSOȚITĂ de:

- Informații despre producător (autorizație de funcționare eliberată de Ministerul Sănătății, certificat GMP, etc.)
- Informații privind datele fizico-chimice, farmaco-toxicologice şi clinice pentru produsul investigat cuprinse în Broşura investigatorului şi rezumatul caracteristicilor produsului
- Eticheta produsului investigat
- Protocolul pentru studiul clinic
- Diagrama studiului
- Formularul completat privind calificarea şi angajamentul investigatorului
- Formularul de raportare a cazului
- *Formularul pentru consimțământul pacientului, însoțit de informațiile oferite acestuia în vederea obținerii consimțământului
- Asigurări/convenții privind compensarea subiecților în cazul unor afectări datorate studiului
- Documentul privind acordul pentru desfăşurarea studiului clinic, semnat de directorul unității sanitare în care se va desfăşura studiul propus.

DATA
SEMNATURA

DATA
SEMNATURA

***Notă:** Informațiile solicitate care nu încap în rubrica prestabilită în formular vor fi prezentate în câte o subanexă.

CEREREA PENTRU
MODIFICAREA/ ANULAREA
DESFĂŞURĂRII UNUI STUDIU
CLINIC APROBAT

ANEXA 3

**Către INSTITUTUL
NAȚIONAL de FARMACIE**

.....
(Numele şi prenumele sponsorului/investitorului) în calitate de sponsor al studiului clinic
.....
(denumirea studiului)
.....
.....
solicit modificarea/anularea aprobării privind desfăşurarea studiului.....
(Nr., data, codul)
.....
.....
modificarea/anularea este justificată şi motivată după cum urmează:
.....
.....
.....

Anexăm următoarele documente:

SPONSOR

INVESTIGATOR
PRINCIPAL

ANEXA 4

CONFIRMAREA INSTITUTULUI NAȚIONAL DE FARMACIE PRIVIND PRIMIREA CERERII/ÎNȘTIINȚĂRII DE DESFĂȘURARE A STUDIULUI CLINIC

Institutul Național de Farmacie

Către

.....

(numele şi prenumele)

Adresa.....

.....

Institutul Național de Farmacie confirmă primirea cererii/înştiinţării Dvs. privind desfăşurarea studiului clinic.
trimisă cu adresa nr. .....
Vă informăm că cererea/ înştiinţarea a fost înregistrată cu nr. .....
Vă rugăm ca în corespondența pe care o vom purta să vă referiți la acest număr.
După analizarea cererii/ înştiinţării Dvs., Institutul Național de Farmacie vă va comunica decizia în termen de .....

DIRECTOR ŞEF LABORATOR

ANEXA 5

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUTUL NAȚIONAL DE FARMACIE

Data..... Nr. .....

Adresa
Telefon: Fax:

APROBAREA EMISĂ DE INSTITUTUL NAȚIONAL DE FARMACIE
PENTRU DESFĂŞURAREA STUDIULUI CLINIC

Analizînd cererea depusă de Dvs. privind aprobarea desfăşurării unui studiu clinic în Moldova, înregistrată cu nr. ..... şi documentele anexate vă comunicăm:
Institutul Național de Farmacie aprobă desfăşurarea studiului clinic conform protocolului nr.:

Titlul:

Sponsor:

Investigatori:

Instituția (locul de desfăşurare a studiului):

Studiul se va desfăşura cu respectarea legislației în vigoare.
Aprobarea este valabilă pentru perioada de desfăşurare a studiului prevăzută în documentația prezentată Institutului Național de Farmacie.
Studiul va începe într-un interval de cel mult 6 luni de la data aprobării.

Observații:

DIRECTOR ŞEF LABORATOR

ANEXA 6

COMISIA NAȚIONALĂ DE ETICĂ PENTRU STUDIUL CLINIC AL MEDICAMENTELOR

Data…….. Nr. ……

Adresa:

Telefon: Fax:

Comisia Națională de Etică pentru Studiul Clinic al Medicamentelor prin membrii menționați (vezi verso) a analizat propunerea desfăşurării studiului clinic şi documentația prezentată pentru:

……

Numele investigatorului
Locul pemtru desfăşurarea studiului clinic

Documente analizate:

- Formularul de cerere completat;
- financiare privind subiecții studiului (când este cazul).
- Protocolul studiului (număr şi dată) şi documente anexate;
- Diagrama desfăşurării studiului;
- Sumarul adecvat al informațiilor chimico-farmaceutice, farmacotoxicologice şi clinice actualizate (Broşura Investigatorului şi când este cazul, rezumatul caracteristicilor produsului);
- Formularul completat privind calificarea investigatorului şi angajamentul acestuia (avînd anexat curriculum vitae actualizat);
- Materialele folosite (inclusiv metodele) pentru recrutarea subiecților;
- Informațiile pentru subiecți în vederea obținerii consimțământului;
- Formularul de consimțământ;
- Asigurări/convenții privind compensarea subiecților în cazul unor afaceri datorate studiului;
- Alte decizii importante privind studiului respectiv, ex. date de la alte CE privind protocolul respectiv (ex. care ar putea impune modificări în desfăşurarea studiului);
- Aspecte financiare privind subiecții studiului (când este cazul)

S-a constatat respectarea normelor de etică medicală pentru studiul propus.
Se aprobă desfăşurarea studiului.

PREŞEDINTE,

Data (zi/lună/an)

ANEXA 7

FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL SUBIECTULUI

Produs investigat: Nr. Protocol:

.....

Nume investigator:

Adresa centrului studiului:

.....

Tipul protocolului

.....

Răspundeți la toate întrebările: încercuiți răspunsul potrivit

* Vi s-au dat informații despre studiu? DA/NU)
* Ați primit și citit un exemplar din informațiile destinate subiectului? DA/NU
* Ați avut ocazia să întrebați și să discutați despre acest studiu? DA/NU
* Cine v-a dat aceste informații? (Numele):.....
* Ați înțeles că puteți să vă retrageți din studiu:
  - în orice moment al acestuia? DA/NU
  - fără să fie necesară o motivație? DA/NU
  - fără ca acesta să afecteze îngrijirea dvs. ulterioară? DA/NU
* Sunteți de acord să participați la acest studiu? DA/NU

.....

Semnătura: Data
(Subiect) (zi/lună/an)

.....

Nume:

.....

Semnătura: Data
(martor) (zi/lună/an)

.....

Nume:

.....

Semnătura: Data
(Investigator) (zi/lună/an)

.....

Notă: Informații destinate pacientului însoțesc acest formular

ANEXA 8

CONFIRMAREA MARTORULUI PRIVIND CONSIMȚĂMÂNTUL ORAL AL SUBIECTULUI DE A PARTICIPA LA STUDIUL CLINIC

Titlul studiului.....
.....
.....
Eu.....
(numele şi prenumele martorului)
declar pe propria-mi răspundere că.....
.....
(numele şi prenumele subiectului studiului).....
a primit informații complete privind condițiile participării sale la studiul clinic.

- Aceste informații le-a primit de la investigator (D-nul, D-na)
.....
(numele şi prenumele investigatorului)
- a înțeles că participarea sa la acest studiu este voluntară
- a înțeles că se poate retrage din studiu
  1. când doreşte
  2. fără să fie necesare explicații
  3. fără ca această retragere să aibă repercusiuni ulterior în aplicarea tratamentului.

Confirm că şi-a exprimat liber consimțământul de a participa la acest studiu.

Data SEMNĂTURA

ANEXA 9

CONSIMȚĂMÂNTUL REPREZENTANTULUI LEGAL AL SUBIECTULUI PRIVIND PARTICIPAREA ACESTUIA LA STUDIUL CLINIC

Titlul studiului clinic.....

.....

.....

Eu.....

(numele şi prenumele)

în calitate de .....

(relația față de subiect)

.....

(numele subiectului)

declar că:

- am primit informații privind acest studiu;
- aceste informații au fost suficiente;
- informatiile mi-au fost furnizate de .....

(numele investigatorului)

.....

Am înțeles că participarea la studiu este voluntară. Am înțeles că subiectul se poate retrage din studiu:

1. când dorești;
2. fără să fie necesare explicații;
3. fără ca această retragere să aibă repercusiuni ulterior în aplicarea tratamentului.

În prezenta mea i s-au dat subiectului ..... toate informațiile necesare adaptate nivelului său de înțelegere pentru a fi acordat cu participarea la studiu.

Eu confirm că .....

(numele subiectului)

poate fi inclus în acest studiu.

Data

Semnătura şi funcția
Reprezentantului

ANEXA 10

LISTA CU INFORMAȚIILE CARE SE OFERĂ SUBIECȚILOR ÎN VEDEREA OBȚINERII CONSIMȚĂMÂNTULUI DE A PARTICIPA LA STUDIUL CLINIC

Documentația pentru obținerea consimțământului subiectului (sau reprezentantului legal al acestuia) trebuie să conțină următoarele informații:

- studiul clinic întreprins este efectuat în vederea unei cercetări;
- tipul studiului (felul), scopurile lui şi metodele care vor fi folosite;
- posibilitatea apariției unor riscuri şi inconveniente;
- prezentarea inconvenientelor previzibile;
- beneficiul anticipat dacă există;
- asigurarea şi procedeele de compensare prevăzute pentru cazul în care apare o afectare sau decesul subiectului în cursul studiului;
- alternativa de terapie care poate fi folosită dacă este necesar;
- faptul că subiectului i se poate administra placebo (atunci când este cazul);
- compensația prevăzută pentru subiect şi modul de acordare a acesteia (atunci când este cazul);
- precizarea că participarea este voluntară şi că subiectul este liber să se retragă în orice moment al studiului fără ca aceasta să influențeze negativ aplicarea tratamentului necesar sau relația cu investigatorul;
- circumstanțele în care participarea subiectului este terminată;
- că participarea subiectului la studiu beneficiază de respectarea confidențialității privind datele sale personale;
- nu trebuie folosit nici un alt medicament sau alcool, decât ce! recomandat de investigator sau cu aprobarea acestuia;
- că se va lua în considerare tot ceea ce se va constata în cursul experimentului;
- numele şi numerele de telefon ale persoanelor la care poate apela dacă este necesar.

ANEXA 11

FORMULAR
DE RAPORTARE A REACȚIEI ADVERSE GRAVE SAU NEAȘTEPTATE

Reacție adversă suspendată | Protocol nr. | Nr. înștiințare
Produs investigat | | Pacient nr.

I. Informații privind reacția adversă

1. Inițialele pacientului	1.a. Țara	2.Data naşterii			2.a. Vîrsta	3. Sex	4-6 Manifestarea RA			
		Zi	ln	an			Zi	Ln	An	8-12 Marcați corespunzător () Deces () Periculos pentru viață () Prelungirea spitalizării () Invalidat () Anomalii congenitale/ cancer () Alte condiții importante
7. Descrierea reacției (inclusiv teste/rezultate relevante de laborator)										

II. Informații privind produsul investigat suspectat

14.Numele produsului		20. RA s-a remis după întreruperea administrării () DA () NU
15. Doza zilnică	16. Calea de administrare	21. A reapărut RA după readministrarea produsului () DA () NU
17. Indicații (iile) de administrare		
18. Perioada de administrare (de la/pînă la)	19. Durata administrării	

III. Medicație concomitentă şi istoric

22. Medicaţie concomitentă şi date cînd s-a administrat (explicîndu-se cea folosită pentru tratamentul reacției)
23. Alte date anamnestice relevante (exemplu: diagnostice, reacţii alergice, sarcină etc.)

IV.Informații despre sponsor şi investigator

24.a. Numele şi adresa sponsorului		24.b.Numele investigatorului
24.c. Data primirii de către sponsor	25.a. Tip de informare () Inițial () Secvențial	25.b. Modul de informare a sponsorului
Data informării	Data primirii	() Se anexează informații suplimentare

Semnătura şi parafa
investigatorului

ANEXA 12

FORMULAR PRIVIND CALIFICAREA INVESTIGATORULUI ŞI ANGAGAMENTUL ACESTUIA DE A PARTICIPA LA STUDIUL CLINIC

Produsul investigat..... Protocol nr……..
Numele investigatorului.....
Adresa investigatorului.....
.....
.....

Curiculum vitae/sumar:..... Ataşat DA[]
Calificare (profesie).....
Experiență în studiu clinic: .....
Experineță cu produse medicamentoase cu importanță pentru studiul propus
.....

Responsabilități obişnuite: Implicare în alte studii clinice:
Timpul necesar pentru acest protocol:
Disponibilitate pentru subiecții potriviți studiului clinic:

Declar că accept să particip ca investigator la studiul clinic menționat:
Consimt să permit controlul tuturor documentelor:
Consimt să permit accesul la documentele de bază:
Consimt să semnez formularul de angajament şi să desfăşor conform protocolului aprobat şi conform Declarației drepturilor omului de la Helsinki revizuită şi Regulilor pentru Buna Practică în Studiul Clinic în Moldova.
În cursul studiului vor participa ca subinvestigatori:

Semnătura Data……

Nume Titlu

ANEXE

II. Liste conținînd documentele necesare pentru obținerea autorizării desfăşurării unui studiu clinic pentru medicamente (nr.13-14)..... 161 - 162

ANEXA 13

LISTA DOCUMENTELOR NECESARE PENTRU SOLICITAREA APROBĂRII INSTITUTULUI NAȚIONAL DE FARMACIE PENTRU DESFĂȘURAREA UNUI STUDIU CLINIC

- Informații despre producător (autorizație de funcționare eliberată de Ministerul Sănătății din Moldova, certificat BPF, etc.)
- Informații privind datele fizico-chimice, farmaco-toxicologice şi clinice pentru produsul investigat cuprinse în Broşura Investigatorului şi rezumatul caracteristicilor produsului
- Eticheta produsului investigat
- Protocolul pentru studiul clinic
- Diagrama studiului
- Formularul completat privind calificarea şi angajamentul investigatorului
- Formularul de raportare a cazului
- Formularul pentru consimțământul pacientului însoțit de informațiile oferite acestuia în vederea obținerii consimțământului
- Asigurări/convenții privind compensarea subiecților în cazul unor afectări datorate studiului.
- Documentul privind acordul pentru desfăşurarea studiului clinic semnat de directorul unității sanitare în care se va desfăşura studiul propus.

ANEXA 14

LISTA CU DOCUMENTELE NECESARE ÎN VEDEREA SOLICITĂRII APROBĂRII CNE/CIE PENTRU DESFĂŞURAREA UNUI STUDIU CLINIC

- Formularul de cerere completat
- Informații despre producător (autorizație de funcționare eliberată de mlnisterul Sănătății din Moldova, certificat BPF, etc.)
- Informații privind datele fizico-chimice, farmaco-toxicologice şi clinice pentru produsul investigat cuprinse în Broşura Investigatorului şi, după caz, rezumatul caracteristicilor produsului
- Eticheta produsului
- Protocolul pentru studiul clinic
- Diagrama studiului
- Formularul de raportare a cazului
- Formularul completat privind calificarea şi angajamentul investigatorului
- Formularul pentru consimțământul pacientului însoțit de informațiile oferite acestuia în vederea obținerii consimțământului
- Materialele folosite (inclusiv metodele) pentru recrutarea subiecților;
- Asigurări/convenții privind compensarea subiecților în cazul unor afectări datorate studiului.
- Documentul privind acordul pentru desfăşurarea studiului clinic semnat de directorul unității sanitare în care se va desfăşura studiul propus.
- Alte decizii importante privid studiul respectiv.

ANEXE

III. Lista documentelor care trebuie arhivate (nr.15)..... 164-167

ANEXA 15

LISTA CU DOCUMENTELE STUDIULUI CLINIC CARE SUNT ARHIVATE

Titlul documentului	**În dosar** Investigator/ Instituție	Sponsor
1.2 Înainte de începerea studiului		
1.2.1. Broşura Investigatorului	X	X
1.2.2. Protocolul semnat, amendamentele, dacă există, şi modelul Fişei de raportare a cazului	X	X
1.2.3. Informațiile date subiectului studiului clinic	X	X
- Formularul pentru consimțământul informat (incluzînd toate traducerile)		
- Oricare informație scrisă		
- Modalitățile de anunțare a inițierii studiului oferite subiecților în vederea recrutării acestora (dacă sunt folosite)	X	X
1.2.4. Aspectele financiare ale studiului	X	X
1.2.5. Documentul de asigurare (cînd este necesar)	X	X
1.2.6. Înțelegerea (contractul semnat între părțile implicate)		
- investigator/ instituție şi sponsor	X	X
- investigator/ instituție şi O.C.C.	X	(când este cerut)
- sponsor şi O.C. C.		X
- investigator/ instituție şi autorități (cînd este cerut)	X	
1.2.7. Aprobarea/opinia favorabilă datată a CNI/CEL privind următoarele:	X	X
- protocolul şi amendamentele		
- formularul de raportare a cazului (dacă este potrivit)		
- formularul pentru consimțământul informat		
- oricare informație scrisă care să fie predată subiectului		
- anunțuri sau alte modalități folosite pentru recrutarea subiecților (dacă există)		
- compensarea subiecților (dacă există)		
- oricare document care a primit aprobarea/opinia favorabilă		
1.2.8. Alcătuirea (Membrii) Comisiei Naționale de Etică	X	X (când este cerut)

1.2.9. Autorizația/aprobarea/pentru protocol/confirmarea primirii acestuia, emise de autoritățile legale (unde este cazul)	X (unde se cere)	X (unde se cere)
1.2.10. Curriculum vitae şi/sau alte documente relevante care să evidențieze calificarea investigatorului şi a subinvestigatorului	X	X
1.2.11. Valorile normale/limitele acestora pentru procedurile/ testele medicale/de laborator/tehnice incluse în protocol	X	X
1.2.12. Testele medicale/de laborator/proceduri tehnice - certificatele acestora - acreditarea sau controlul de calitate efectuat şi/sau evaluarea externă a calității - alte validări	X (când se cere)	
1.2.13. Mostre de etichete ale ambalajelor produsului investigat		X
1.2.14. Instrucțiuni de manevrare a produsului investigat şi materialelor privind studiul (dacă nu sunt incluse în Broşura Investigatorului)	X	X
1.2.15. Înregistrările transportului pentru produsul investigat şi a materialelor necesare	X	X
1.2.16. Certificatul de analiză al produsului investigat transportat		X
1.2.17. Procedurile de decodificare în cazul studiilor de tip "orb		
1.2.18. Lista de bază pentru randomizare		X
1.2.19. Raportul monitorizării înainte de studiu		X
1.2.20. Raportul monitorizării inițiale a studiului	X	X
1.3. În cursul studiului clinic		
1.3.1. Broşura Investigatorului actualizată	X	X
1.3.2. Orice revizuire a: - protocolului/amendamentelor şi formularului de raportare a cazului - formularul pentru consimțământul informat - orice informație scrisă predată subiectului (dacă s-a folosit)	X	X
1.3.3. Documentele datate conținând aprobarea/ opinia favorabilă a CNE/CIE privind următoarele: - amendamentele la protocol - revizuirea consimțământului informat - oricare informație scrisă care să fie predată subiectului - anunțirile pentru recrutarea subiecților (dacă au fost folosite)	X	X

- oricare alt document pentru care există aprobare		
1.3.4. Autoritățile/ aprobările/ înştiinţările emise de autorități, amendamente la protocol şi alte documente	X	X
1.3.5. Curriculum vitae pentru noii investigatori şi/sau subinvestigatori	X (cînd sunt necesare)	X
1.3.6. Actualizarea valorilor normale a limitelor pentru testele medicale/ de laborator/ procedurile tehnice incluse în protocol	X	X
1.3.7. Teste medicale/ de laborator/ proceduri tehnice actualizate - certificare sau - acreditarea sau - efectuarea controlului de calitate şi/sau evaluarea externă a calității - alte validări (cînd este cazul)	X	X
1.3.8. Documentația privind transportul produsului investigat, al materialelor pentru studiul clinic	X (unde este necesar)	X
1.3.9. Buletin de analiză pentru noile serii de produs investigat	X	X
1.3.10. Raportul vizitei monitorului		X
1.3.11. Alte comunicări relevante decît vizitele la locul studiului - scrisori - procese verbale - consemnarea convorbirilor telefonice		X
1.3.12. Formular pentru consimțămîntul informat	X	X
1.3.13. Documentele sursă (de bază)	X	
1.3.14. Formularul de raportare a cazului completat, semnat şi datat	X	
1.3.15. Consemnarea corecțiilor formularului de raportare a cazului	X (copia)	X (originalul)
1.3.16. Înştiințarea sponsorului de către investigator privind efecte sau evenimente adverse grave şi rapoartele referitoare la ele	X (copia)	X (originalul)
1.3.17. Raportul privind reacțiile adverse grave şi neaş-teptate şi alte informații despre siguranța subiectului, adresat de sponsor şi/sau investigator autoritățile legale şi CNE/CIE atunci cînd este cazul	X	X
1.3.18. Informațiile despre siguranța subiectului transmise de sponsor investigatorilor	X (unde este necesar)	X

1.3.19. Rapoartele intermediare sau anulate către CNE/CIE şi autorităţi	X	X
1.3.20 Tabelul subiecţilor pentru selecţie	X	X (cînd sunt cerute)
1.3.21. Lista codurilor de identificare a subiecţilor	X	X (cînd este cerută)
1.3.22. Tabelul subiecţilor incluşi	X	
1.3.23. Contabilizarea produsului investigat la locul studiului	X	
1.3.24. Documentul cu mostre de semnături	X	X
1.3.25. Înregistrarea mostrelor lichide din organism/ ţesut păstrate (dacă există)	X	X
1.4. După terminarea sau oprirea studiului		
1.4.1. Contabilizarea produsului investigat la locul studiului	X	X
1.4.2. Documentaţia privind distrugerea produsului investigat (nefolosit)	X (dacă s-a făcut la locul respectiv)	X
1.4.3. Lista codurilor de identificare a subiecţilor	X	
1.4.4. Certificatul de audit (dacă este disponibil)		X
1.4.5. Raportul privind monitorizarea închiderii studiului		X
1.4.6. Repartizarea tratamentului şi documentaţia decodificării		X
1.4.7. Raportul final al investigatorului către CNE/CIE unde este cerut şi dacă este cazul către autorităţile legale	X	
1.4.8. Raportul studiului clinic	X (dacă este cazul)	X

ANEXA 16

COMISIA NAȚIONALĂ DE ETICĂ PENTRU STUDIUL CLINIC AL MEDICAMENTELOR
(structură recomandată)

BIROU

1.PREȘEDINTE	**-medic cu experiență în studiul clinic**
2.VICEPREȘEDINTE	**-medic**
3.MEMBRU	
4.MEMBRU	**-farmacist**
5.MEMBRU	**-psiholog-sociolog**

+ 4 MEMBRI SUPLEANȚI

1.MEDIC
2.MEDIC
3.FARMACIST
4.PSIHOLOG-SOCIOLOG

MEMBRI

6.MEDIC GENERALIST
7.MEDIC
8.FARMACIST
9. PERSOANĂ CU STUDII MEDII SANITARE
10. MEDIC
11.JURIST
12. PERSOANĂ NECALIFICATĂ ÎN DOMENIUL MEDICAL
(care reprezintă pacientul)
13. PERSOANĂ CU STUDII ÎN DOMENIUL RELIGIEI

SECRETAR AL COMITETULUI DE ETICĂ

N.B. Cel puțin 2 persoane din Comitetul de Etică să fie de sex feminin, dintre care cel puțin una să fie medic.

ANEXA 17

ACORDUL DIRECTORULUI UNITĂȚII PRIVIND DESFĂŞURAREA STUDIULUI CLINIC

Precizăm prin prezentul document acordul nostru privind desfăşurarea în…. studiului clinic……..în pericada……..

Investigator principal……

Sponsor ……

DIRECTOR

Anexa nr.2
la Ordinul MSRM
*Nr.**10** din **14.01.2002***

LISTA BAZELOR CLINICE
a Comisiei Medicamentului pentru efectuarea investigațiilor şi testărilor clinice a remediilor medicamentoase noi indigene şi de import

1. Spitalul Clinic Republican.
2. Institutul Clinic ştiinţific al Ocrotirii Sănătăţii Mamei şi Copilului.
3. Institutul Oncologic din Republica Moldova.
4. Institutul de Cardiologie din Republica Moldova.
5. Institutul de pneumoftiziologie şi pulmonologie din Republica Moldova.
6. Spitalul Clinic Republican de psihiatrie.
7. Spitalul Clinic Municipal "Sfînta Treime".
8. Spitalul Clinic Municipal pentru copii "V.Ignatenco".
9. Spitalul Clinic Municipal nr1.
10. Spitalul Clinic Municipal "Arhanghel Mihail".
11. Spitalul Clinic al Ministerului Sănătătii (SCM nr.5)
12. Centrul Naţional Practico-Ştiinţific în domeniul Medicinei de Urgenţă
13. Spitalul Republican de boli infecţioase "T. Ciorbă".
14. Dispensarul dermato-venerologic republican.
15. Spitalul Republican pentru copii "E. Coţaga".
16. Centrul Republican de diagnostică medicală.
17. Spitalul de boli infecţioase pentru copii al municipiului Chişinău.
18. Universitatea de Stat de medicină şi farmacie "N. Testemiţanu" (catedrele, departamentul stomatologic etc.)

Anexa nr.3
la Ordinul MSRM
Nr.10 din 14.01.2002

REGULAMENTUL
bazei clinice a Comisiei Medicamentului

I. Principii generale

1) Baza clinică a Comisiei Medicamentului a INF poate fi instituția (institutul de cercetări ştiințifice, catedra USMF, spitalul), care dispune de o experiență în domeniul cercetărilor medicamentelor noi, specialişti calificați şi laborator respectiv, căreia i se permite efectuarea studiilor clinice ale remediilor noi într-o consecutivitate anumită în conformitate cu hotărârile Comisiei Medicamentului.
2) Instituția sanitară devine bază clinică a Comisiei Medicamentului numai după includerea ei intr-o listă specială a Comisiei Medicamentului prin dispoziția Ministerului Sănătății şi la obținerea "Certificatului de bază clinică a Comisiei Medicamentului".
3) Lista bazelelor clinice a Comisiei Medicamentului este revăzută odată în trei ani cu confirmarea listei sau modificarea ei prin retragerea unor instituții sanitare din această listă.
4) Baza clinică efectuează studiile clinice a medicamentelor noi sub controlul direct al laboratorului "Expertiza preclinică, clinică şi supravegherea medicamentelor", care exercită dispozițiile Comisiei Medicamentului.
5) Conducătorul bazei clinice a Comisiei Medicamentului este şeful instituției sanitare (directorul, şeful catedrei, medicul-şef). Responsabilul pentru organizarea şi efectuarea studiilor ştiințifice ale substanțelor noi este numit de conducătorul instituției respective.

II. Obligațiunile Bazei Clinice a Comisiei Medicamentului.

Baza Clinică a Comisiei Medicamentului este obligată:

1. Să primească mostrele preparatului pentru studiul clinic din laboratorul "Expertiza preclinică, clinică şi supravegherea medicamentelor" cu anexarea copiei hotărârii Comisiei Medicamentului şi copiei ordinului Ministerului Sănătății despre autorizarea investigațiilor clinice a preparatului dat. Mostrele

primite trebuie să corespundă formelor medicamentoase autorizate pentru studiul clinic.

2. Să primească pentru testări clinice eşantioanele preparatelor de import numai din laboratorul "Expertiza preclinică, clinică şi supravegherea medicamentelor" conform hotărârii Comisiei Medicamentului şi ordinului Ministerului Sănătății (primirea eşantioanelor nemijlocit de la firmele străine şi reprezentanții lor este strict interzisă).

3. Să efectueze studiile clinice ale preparatelor noi în conformitate cu instrucțiunea şi programul studiului clinic aprobate, în termenii stabiliți prin hotărârea Comisiei Medicamentului şi ordinul Ministerului Sănătății şi la numărul de pacienți indicați în aceste acte.

4. Să prezinte la timp în laboratorul "Expertiza preclinică, clinică şi supravegherea medicamentelor" dările de seamă referitor la rezultatele studiilor clinice ale preparatelor, anexând un raport care reflectă cheltuielile eşantioanelor primite (se interzice transmiterea directă a rezultatelor obținute în studiile clinice, firmelor străine sau reprezentanților lor).

5. La solicitarea Comisiei Medicamentului să prezinte imediat darea de seamă (preliminară sau definitivă), indiferent de volumul observațiilor efectuate la momentul solicitării.

6. Să informeze imediat laboratorul "Expertiza preclinică, clinică şi supravegherea medicamentelor" despre apariția efectelor adverse grave (sau a reacțiilor neprevăzute de instrucțiunea aprobată) la utilizarea preparatului investigat sau despre apariția incertitudinilor legate de păstrarea preparatului (apariția precipitatului neprevăzut în soluție sau modificarea culorii comprimatului, unguentului etc.) În mod obligatoriu şi urgent despre apariția acestora să fie informat şi Laboratorul pentru controlul calității medicamentelor al Institutului Național de Farmacie.

7. Să răspundă fără întârziere la orice solicitare a Comisiei Medicamentului privitor la studiul clinic şi utilizarea remediilor medicamentoase.

III. Drepturile Bazei Clinice

Baza clinică are dreptul:

1. De a folosi rezultatele studiilor clinice ale medicamentelor noi în activitatea sa ştiințifică, practică şi pedagogică.
2. De a publica rezultatele cercetărilor clinice ale medicamentelor de import şi indigene după autorizarea utilizării lor în practica medicală de către Comisia Medicamentului.
3. De a include rezultatele studiilor clinice a preparatelor indigene şi de import în teze de doctorat, respectând condițiile indicate în punctul 2.
4. De a prezenta din inițiativa proprie sau la solicitarea Comisiei Medicamentului propuneri referitor la:

- includerea unor medicamente noi în Formularul Farmacoterapeutic Național;
- excluderea unor medicamente neefective din Nomenclatorul de Stat;
- modificarea sau completarea instrucțiunilor de utilizare a preparatelor medicamentoase folosite în practica medicală din țară;

5. De a participa în perioada studiilor medicamentelor noi la şedințele consacrate analizei rezultatelor investigațiilor preliminare, concretizării programelor studiilor clinice, instrucțiunilor preparatelor şi a altor întrebări ce țin de studiul clinic.
6. În cazul nerespectării "Regulamentului" dat şi a Regulilor de bună practică în studiul clinic sau la publicarea nesancționată a rezultatelor obținute, instituția sanitară respectivă este exclusă din lista bazelor clinice a Comisiei Medicamentului.

Anexa nr.4
la Ordinul MSRM
*Nr.**10** din **14.01.2002***

Confidențial
Confidential

Protocolul studiului clinic
(Fișa individuală de înregistrare)
Case report form

Pacientul / *Patient* :

Investigatorul / *Investigator* :

Țara / *Country* :

Investigarea			Investigatorul	Pacientul Nr.				N. P. P			Vizita			Data					

INCL	**CRITERIILE DE INCLUDERE/ EXCLUDERE** *Inclusion/exclusion criteria*		
	Criterii de includere . *Inclusion criteria*	A încadra în cerc	*Circle*
	Pentru a fi incluşi în investigare,pacienţii trebuie să corespundă tuturor criteriilor menţionate mai jos. *Patients must att of the follwing criteria for inclusion in the study.*	Nu *No*	Da *Yes*
1.	Vîrsta între 18 şi 79ani (înainte de a fi incluse în învestigare,femeile în vîrstă de reproducere,sunt obligate să posede testul negatuv la sarcină după analiza urinei). *Age between 18 and 79 (females who are of childbearing potential must have a negative urine pregnancy test before entering the study).*	1	2
2.	Femeile în vîrsta de reproducere care folosesc metode contraceptive adecvate (contraceptive orale sau mijloace intrauterine). *Women of child bearing potential can be recruited to the study providing that they are using adequate contraceptive methods (oral contraceptives or IUCD).*	1	2
3.	Fibrilaţie atrială cronică, neîntreruptă, cu durată între 2 săptămîni şi 12luni, confirmată prin monitorizarea electrocardiografică Holter pe parcursul a 24ore în antecedente. *History of chronic, incessant AF, verified by 24 hour Holter, with a duration of at least 2 weeks and less than 12 months.*	1	2
4.	Diametrul atriului stîng < 5cm conform datelor ecocardiografice în regimul M. *Lett atrial diameter of < 5cm by M-mode echocardiography.*	1	2
5.	Acordul în scris (după deţinerea integrală a informaţiei orale şi în scris)de la fiecare pacient pînă la includerea lui în investigare. *Provide informed consent.*	1	2
6.	Stabilirea parametrilor sistemei de coagulare a sîngelui cu ajutorul dozelor eficiente de anticoagulante pînă la cardioversia elecrtică. *Stable effective dosage of anticoagulant therapy prior to DC cardioversion.* (Nu se include în investigare pacientul care la unul din criteriile de includere are răspunsul NU). (*If the answer to any inclusion criteria is NO, the patient is not to be entered in this study).*	1	2

EXCL	**Criteriile principale de excludere/*General exclusion criteria***	A încadra în cerc *Circle*	
	Pacientul care corespunde criteriilor de includere în investigare, va fi exclus conform oricărui motiv din cele menționate mai jos: *Patient otherwise qualified for the study witt be excluded for any of the following reasons.*	Nu No	Da Yes
1.	Participarea în investigare clinică pe parcursul ultimilor 30 zile. *Participation in a clinical study within the tast 30 days.*	1	2
2.	Participarea concomitentă într-o altă investigare clinică. *Participation in another clinical study at the time.*	1	2
3.	Necorespunderea criteriilor de includere. *Inability to meet entry criteria.*	1	2
4.	Femeile în vîrstă de reproducere cu contracepție neadecvată. *Women of chid-bearing potential with inadequate contraception.*	1	2
5.	Sarcina sau perioada de alăptare. *Pregnancy or breastfeeding.*	1	2
6.	Persoanele ce fac abuz de alcool, cu dependență medicamentoasă sau la narcotice, pacienții cu neurastenie. *Alcccoholics, persons dependent on medication drugs, and neurotic personalities.*	1	2
7.	Persistența afecțiunilor psihice, care după părerea investigatorului pot influența nefavorabil rezultatele investigației. *Patients with mental illnesses which on the investigator coufd affect the evaluation of the study.*	1	2

Investigarea			Investigatorul	Pacientul Nr.				N. P. P			Vizita			Data					

Datele despre pacient/*Patient identification*		
Rasa/Rase W=Albă/*White* B=Neagră/*Blanc* O=Orietală/*Oriental* X=alta(de specificat) *Other* (specify)	Data naşterii/*Date of Birth* Ziua/*Da* Luna /*Mo* Anul/*Yr*	Sexul/*Sex* (De incadrat în cerc/*Circle one)* M= masculin/*Male* F= feminin/*Female*

Anamneza generală/*General History.*

A avut oare pacientul oarecare afecțiuni în antecedente ?
Has the patient a history of any diseases? 1=NU/NO 2=DA/YES

Dacă da indicați diagnosticul şi dacă e posibil, data primară a stabilirii lui.
If yes , specify diagnosis and the date it wasm first stated.

Data/ *Date* Ziua/*Da* Luna/*Mo* Anul/*Yr*						Diagnosticul/*Diagnosis*

Anamneza cardiologică/*Cardiovascular History.*

Sunt oare afecțiuni cardiovasculare în antecedente la pacient?
Has the patient a history of cardiovascular diseases? *1=NU/NO* *2=DA/YES*

Dacă da, indicați diagnosticul şi dacă e posibil, data primară a stabilirii lui.
If yes , specify diagnosis and the date it wasm first stated.

Data/ *Date* Ziua/*Da* Luna/*Mo* Anul/*Yr*						Diagnosticul/*Diagnosis*

Investigarea	Investigatorul	Pacientul Nr.	N. P. P	Vizita	Data

PEXM	**Datele examenului obiectiv/ *Physical examination***		
Data examinării *Date of examination*	Înălțimea (cm) *Height (cm)*	Greutatea (kg) Weight (kg)	
Frecvența respirației/min *Respiration/min*	Frecvența contracțiilor cardiace/min *Heart rate/min*	Tensiunea arterială în poziție culcată(mm Hg) *Blood pressyre (mm Hg)supine*	Tensiunea arterială în ortostatism(mm Hg) *Blood pressyre (mm Hg)standing*

Examenul clinic general/ *General examination*		Codul/ *Code*	De incadrat în cerc/*Circle*			De specificat patologia *Specify of abnormal*
			Normă/ *Normal*	Patologie/ *Abnormal*	Nu s-a efectuat/ *Not done*	
Inspecția generală/ *General appearance*		01	1	2	3	
Capul/ *Head*		26	1	2	3	
Ochii,urechile,nasul,laringele *Eyes,ears,njse,throat*		23	1	2	3	
Gîtul/ *Neck*		03	1	2	3	
Cutia toracică *Chest*	Plămînii/*Lungs*	05	1	2	3	
	Inima/ *Heart*	06	1	2	3	
Extremitățile (inclusiv vasele sanguine şi limfatice periferice) *Extremities (including peripheral vascular and lymphatic)*		07	1	2	3	
Cavitatea abdominală/ *Abdominal*		08	1	2	3	
Sistemul urogenital/ *Genitourinary*		10	1	2	3	
Sistemul osteomuscular *Musculoskeletal*		11	1	2	3	
Pielea şi derivatele ei *Skin and appendages*		12	1	2	3	
Sistemul nervos *Neurotogical*		13	1	2	3	

PROC	**Radiografia organelor cutiei toracice / *Chest X-RAY***				
Da *Yes*	Codul *Code*	Efectuat *Performed*		Data efectuării *Date performed* Ziua/*Da* Luna/*Mo* Anul/*Yr*	Rezultatele *Results*
		Nu *No*	Da *Yes*		
Radiografia cutiei toracice(în limitele a 12 luni) *Chest X-RAY (within 12 months)*	01	1	2		1= Norma *Norma* 2= Patologie *Abnormal* Raportul cardiotoracal *Cardiothoracic Ratio*

PCMED	**Datele privind terapia precedentă cu preparate cardiovasculare (inclusiv cu anticoagulante)** ***Prior cardiac medication history (incuding anticoagulants)***
Data recepționării informației *Date history obtained*	Ziua/*Da* Luna/*Mo* Anul/*Yr*

De indicat numai preparatele, utilizarea cărora a fost suspendată pe parcursul ultimilor 12 luni pînă la includere.Orice medicament ce continuă să fie utilizat trebuie indicat la pagina "Preparate concomitente".
Record only medication which has been discontinued within 12 months of entry.
Any medication that is continuing should be recorded on the Concomitant Medication form.

A utilizat oare pacientul preparatè cardio-vasculare în trecut ?
Did the patient receive prior cardiac medication ? *1=NU/NO* *2=DA/YES*

Preparatul (a indica denumirea generică, cu excepția preparatelor combinate) *Medication (list generic unless combination).*	Data începerii administrării *Start date*	Data suspendării administrării *Stop date*	Cauza suspendării (a incadra în cerc). *Reason stopped (circle one)* 1- Eficacitate redusă *(Inadequate efficacy)* 2- Efecte adverse *(side effects)* 3- Cu scopul efectuării investigării prevăzute *(for purpose of prezent study)* 9- Altele *(Other)*				Indicații *Indication*
			1	2	3	9	
			1	2	3	9	

Datele privind fibrilația arterială/ *History of atrial fibrillation.*	
Data recepționării informației *Date history obtained*	Ziua/*Da* Luna/*Mo* Anul/*Yr*
Data debutului acceselor de fibrilație atrială *Date of onset atrial fibrillation.*	Data debutului accesului în curs de fibrilație *Date of onset ofongoing episode*

Simptomatica/*Symptomatology*

A indica simptoamele înregistrate în timpul accesului actual:
Indicate symptoms reported during ongoing episode:

Simptomele cauzate de acces/*Associated symptoms*	Codul *Code*	1-Absența *Absent* 2- Prezența *Present* (de încadrat în cerc/ *circle*)	Frecvența/ *frequency*					Durata accesului/ *Duration* A indica numărul și unitățile/ *indicate number and units* 1. secunde/ *seconds* 2. minute/ *minutes* 3. ore *hours* 4. zile *days*				Gravitatea/ *Severity* Acces cu gravitate majoră/*most severe episode* 1. ușor/ *mild* 2. moderat/ *moderate* 3. grav *severe*		
			1- în fiecare zi/*daily*	2- la 2-6zile/*every 2-6days*	3- la 7-14 zile/*every 7-14 days*	4- la 15-28zile/*every 15-28days*	5- mai rar de o dată în lună/*less that once/month*							
Palpitații *Palpitations*	01	1 2	1	2	3	4	5					1	2	3
Astenie *Weakness*	03	1 2	1	2	3	4	5					1	2	3
Amețeli *Dizziness*	06	1 2	1	2	3	4	5					1	2	3
Dereglări de vedere *Visual disturbance*	04	1 2	1	2	3	4	5					1	2	3
Presincopă *Pre-syncope*	07	1 2	1	2	3	4	5					1	2	3
Dispnee *Shorthess of breath*	05	1 2	1	2	3	4	5					1	2	3
Sincopă *Syncope*	08	1 2	1	2	3	4	5					1	2	3
Poliurie *Polyuria*	11	1 2	1	2	3	4	5					1	2	3
Dureri în piept *Chest pain*	02	1 2	1	2	3	4	5					1	2	3
Altele *Other*	99	1 2	1	2	3	4	5					1	2	3
	99	1 2	1	2	3	4	5					1	2	3
	99	1 2	1	2	3	4	5					1	2	3

Datele privind efectuarea cardioversiei electrice/*History of DC cardioversion*
A suportat oare pacientul cardioversia electrică în trecut (de încadrat în cerc) ? *Does the patient have a history of DC cardioversion?* *(circle one)* 1=NU/*NO* 2=DA/*YES* Dacă da , indicați numărul: *It yes, number of tims:* Numărul de cardioversii în ultimele 6 luni : *Number of times over last 6 months:*

Testele de laborator/Laboratory tests					
Denumirea laboratorului/*Name of laboratory*			Testele au fost efectuate pe nemîncate? (indicați una) *Tests performed under fasting conditions ?* *(circe one)* 1=NU/*NO* 2=DA/*YES*		
Sîngele *Hemat* Hemograma *Hemograma*	Codurile testelor *Test code*	Ziua/*Da* Luna/*Mo* Anul/*Yr*	Serul *Serum* Biochimia serului *Serum chemistry*	Codurile testelor *Test code*	Ziua/*Da* Luna/*Mo* Anul/*Yr*
Hemoglobina *Hemoglobin*	HGB		AST *SGOT (AST)*	SGOT	
Hematocritul *Hematocrit*	HCT		TGO *SGPT (ALT)*	SGPT	
Hematii *RBC*	RBC		Bilirubină totală *Total bilirubin*	TBIL	
Leucocite *WBC*	WBC		Urea *Urea*	BUR	
Formula/*DIFF:* Neutrofile *Neutrophils*	NEUT		Proteină totală *Total protein*	TPRO	
Limfocite *Lymphocytes*	LYMP		Albumină *Albumin*	ALB	
Monocite *Monocytes*	MONO		Glucoza(pe nemîncate) *Glucose(non-fasting)*	GLUN	
Eozinofile *Eosinophils*	EOS		Acidul uric *Uric acid*	SUAC	
Bazofile *Basophils*	BASO		Creatinina *Creatinine*	CREA	
Forme tinere *Immature forms*	IMFM		Potasiu *Potassium*	POT	
Numărul trombocitelor *Plateles count*	PLAT		Sodiu *Sodium*	SOD	

Timpul protrombinic *Protrombin time*	PRTM	Completați o pagină aparte *Complete special page*	Clorizi *Chloride*	CHL	
Alți indici *Other*			Calciu *Calcium*	CAL	
			Magneziu *Magnezium*	MAGN	
Urina *Urine* Analiza urinei *Urinanalysis*		Ziua/*Da* Luna/*Mo* Anul/*Yr*	Test la sarcină *Pregnancy test*	PTES	
			Alți indici *Other*		
Densitate relativă *Specific gravity*	USPG		Alți indici *Other*		
PH	UPH		Clearanceul creatininei *Creatinine cleareance* **Bărbați/*Males:*** $\frac{(140 - vârsta\,/\,age) \times greutatea(kg\,/\,kg).}{72 \times creatinina..serului\,/\,serum..creatinine} =$ **Femei/*Fevoles:*** $\frac{(140 - vârsta(age) \times greutatea(kg\,/\,kg) \times 0{,}85}{72 \times creatinina..serului\,/\,serum..creatinine} =$ Notă: Formulele menționate pot fi folosite numai doar în cazul cînd creatinina serică se apreciază în mg/dl. Dacă aprecierea se face în mol/l valoarea creatininei serice inițial se împarte la 88,4. *Note: Use above formula when serum creatinine is measured in mg/dl if it is measured in umol/l the serum creatinine must first be divided by 88,4.* Creatinina serică (mol/l) $\frac{Serum\ creatinine\ (mol/l)}{88{,}4} =$ _____ mg/dL (de inclus mai sus/ *insert above*)	
Proteina *Protein*	UPRO				
Glucoza *Glucose*	UGLU				
Sînge *Blood*	UBLO				
Cilindri Tipul/Numărul *Casts Type/Number*					
Săruri Tipul/Numărul *Crystals Type/Number*					
Alți indici *Other*					

Investigarea			Investigatorul	Pacientul Nr.				N. P. P			Vizita			Data					

Electrocardiograma în 12 derivații/ *12-LEAD electrocardiogram*	
Data/ *Date* *Ziua/Da Luna/Mo Anul/Yr*	Timpul (pe parcursul a 24 ore) *Time (24 hour clock)*
Răspunsurile respective încadrațile în cerc. *Circle the appropriate responses below.*	
Interpretarea traseului ECG/ *Interpretation of ECG tracing:* 1- Normală *Normal* 2- Patologică *Abnormal*	În caz de e patologică, patologia are semnificație: *If abnormal, is abnormality:* 1 -Clinică însemnată *Clinically relevant* 2 -Clinică neînsemnată *Clinically irrelevant* 3 -Echivocă / *Equivocal*
Sunt oare schimbări esențiale comparativ cu ECG precedentă? *Has there been a significant change since previous ECG ?* 1-Nu sunt schimbări/*No change* 2-Ameliorare/*Improved* 3-Înrăutățire/*Deteriorated*	
Completați parametrii principalelor elemente semiologice a ECG: *Complete the following measurements from the ECG:* Frecvența contracțiilor cardiace (în min.): *Heart rate (bom)* Durata complexului QRS (în sec): ORS Width (sec)	Intervalul PR (sec.): *PR interval (sec.)* Intervalul QT (sec): *Interval QT (sec)*

ECGABN	Dacă sunt modificări patologice, încadrați în cerc cifrele respective de mai jos: *If an abnormality is present, specify by circling the appropiate number(s) below:*

Hipertrofia/*Hypertrophy*		**Ritmul/*Rhythm***	
Hipertrofia atriului stîng *Left atrial hipertrophy*	01	Tahicardie sinusală *Sinus tachycardia*	13
Hipertrofia atriului drept *Right atrial hipertrophy*	02	Bradicardie sinusală *Sinus bradicardia*	14
Hipertrofia ventricolului stîng *Left ventricular hipertrophy*	03	Extrasistole supraventriculare *Supraventricular premature beat*	15
Hipertrofia ventricolului drept *Right ventricular hipertrophy*	04	Extrasistole ventriculare *Ventricular premature beat*	16
		Tahicardie supraventriculară *Supraventricular tachycardia*	17
Infarct/ *Infraction*		Tahicardie ventriculară *Ventricular tachycardia*	18
Acut/ *Acute*	05	Fibrilație atrială *Atrial fibrilation*	19
Subacut/ *Subacute*	06	Fluter atrial *Atrial flutter*	20
Vechi, suportat în trecut/ *Old*	07	Alte dereglări de ritm *Other rhythm abnormalities*	21
		Pacemaker artificial implantat *Implanted pacemaker*	22

Morfologia ST/T ***ST/T Morphological***		**Conductibilitatea/*Conduction***	
Ischemia miocardului *Myocardial ischemia*	08	Bloc atrioventricular gr.1 *1 gr. A-V block*	23
Influența digitalizării *Digitalis effect*	09	Bloc atrioventricular gr.2 *2 gr. A-V block*	24
Inversia simetrică a undei T *Symmertical T-Wave inversions*	10	Bloc atrioventricular gr.3 *3 gr. A-V block*	25
Prăbuşirea undei R *R/Poor R-Wave progression*	11	Bloc de ramură stîngă a fascicolului His *LBB block*	26
Alte modificări nespecifice a ST/T *Other nonspecific ST/T*	12	Bloc de ramură dreaptă a fascicolului His *RBB block*	27
Rugăm să anexați înregistrarea ECG *Please attach tracing*		Sindromul de preexcitație ventriculară *Pre-excitation syndrome*	28
		Alte dereglări intraventriculare de conducere *Other intraventricular conduction block*	29

EXCL	**Criteriile de excludere bazate pe foaia de observație clinică/ *Exclusion criteria based on medical history***	A încadra în cerc *Circle*	
1	Persistența dereglărilor electrolitice pronunțate (K+ <4 mmol/l şi Mg++ <1,5 mecv/l) *Signficant electrolyte imbalance: (K+ <4 mmol/l ; Mg++ <1,5 mecv/l)*	1	2
2	Dereglări ale funcției rinichilor confirmate prin clearanceul creatininei <50ml/min,calculat după formula Cockoroft şi Gault . *Does the patient have evidence of abnormal renal function indicated by a creatinine clearance of <50ml/min as calculated by Cockoroft and Gault formula.*	1	2
3	Bloc atrioventricular de diferit grad sau menționarea lui în antecedente *Any degree of AV block or history AV block.*	1	2
4.	Durata QRS mai mult de 0,12sec sau QTC mai mult de 0,44sec (se calculează media la 5 contracții consecutive) pînă la includerea în investigare. *QRS duration greater than 0,12sec or QTC greater 0,44sec(measured as an average of 5 consecutive beats) prior to entry into the study.*	1	2
5.	Frecvența contracțiilor cardiace mai mică de 50 în minut. *Heart rate lower than 50 bpm.*	1	2
6.	Persistența în antecedente a tahicardiei ventriculare de lungă durată, fibrilației ventriculare, reanimării în sincopă cardiacă sau implantarea pacemakerului. *History of sustained VT,VF, resuscitated cardiac arrest, or an implantable Cardioverter-Defibrillator.*	1	2
7.	Stenoză mitrală. *Mitral valve stenosis.*	1	2
8.	Insuficiență cardiacă de diferit grad. *Unicompensated cardiac failire.*	1	2

9.	Hipertensiune arterială necontrolată sau hipotensiune ortostatică. *Uncontrolled hypertension or orthostatic hypotension.*	1	2
10.	Simptome de patologie hepatică avansată cu nivelul transaminazelor AST ți TQO peste limita superioară a normei. *Evidence of sighificant hepatic disease AST or ALT level greater the upper limit of the normal range.*	1	2
11.	Tratament concomitent cu medicamente ce măresc durata intervalului QT. *Concomitant medication with drugs which prolong OT interval.*	1	2
12.	Sindrom congenital de alungire al intervalului QT. *Congenital prolonged QT interval.*	1	2
13.	Persistența în antecedente a astmului bronşic. *History of asthma.*	1	2
14.	Diabet zaharat ce necesită tratament cu insulină. *Diabetes requiring insulin treatment.*	1	2
15.	Angină pectorală instabilă. *Unstable angina.*	1	2
16.	Persistența infarctului miocardic confirmat şi/sau intervenției chirurgicale pe cord pe parcursul a 2 luni înaintea includerii în investigație. *Documented myocardial infarction and/or open cardiac sugery in last 2 months.*	1	2
17.	Persistența endocarditei infecțioase, pericarditei acute sau miocarditei. *Intective endocarditis, active pericarditis, myocarditis.*	1	2
18.	Terapia precedentă cu amiodaronă. *Prior amiodarone therapy.*	1	2
19.	Alte stări ce necesită tratament şi care după părerea investigatorului pot fi riscante pentru pacient sau pot avea vre-o legătură cu scopul investigării. *Any other condition therapy that, in the investigator ,s opinion, may pose a risk to the patient or interfere with the study obiectives.* (Pacientul nu poate fi inclus în investigare, dacă la vre-un criteriu de excludere va fi răspunsul afirmativ DA) *(If the answer to any exclution criteria is YES, the patient is not to be entered in this study).*	1	2

Data primirii acordului informat
Date informed consent obtained

Ziua/Da Luna/Mo Anul/Yr.

Semnătura investigatorului
Investigator signature

Data semnării
Date signed

Monitorizarea Holter/*Holter monitor*	
Înregistrarea activității electrice cardiace pe parcursul a 24 ore (de anexat banda de înregistrare şi concluzia). *24-hour holter recording (attach report and tracing)*	
Data începutului monitorizării: *Date sarted:* Ziua/*Da* Luna/*Mo* Anul/*Yr.*	Timpul zilei (pe parcursul a 24 ore): *Clock time (24-hour clock)*
Data finalizării monitorizării: *Date completed:* Ziua/*Da* Luna/*Mo* Anul/*Yr.*	Timpul zilei (pe parcursul a 24 ore): *Clock time (24-hour clock)*
Numărul total de ore analizate: *Total hours evaluable:* Ore/*Hr* Min/*Min*	
Estimarea generală a calității inregistrării: (de incadrat în cerc una) *Overall assessement of tape quality: (circlr one)* 1-Excelentă/*Excellent* 2-Bună/ *Good* 3-Rea/*Poor*	
Comentarii: *Comments:*	

ECHO	***Ecocardiograma/ Echocardiogramm***
Modul M de înregistrare a ecocardiogramei (de anexat înregistrarea) *M-Mode echocardiogram (attach report)*	
Date investigației: *Date of measurements:* Ziua/*Da* Luna/*Mo* Anul/*Yr.*	
Parametrii/ *Measurement:*	Valorile dimensionale/*Result*
Diametrul atriului stîng *Lett atrial diameter*	cm/cm
Diametrul telediastolic al ventricolului stîng *Lett ventricular end diastolic diameter*	cm/cm
Diametrul telesistolic al ventricolului stîng *Lett ventricular end systolic diameter*	cm/cm
Grosimea telediastolică a septului intraventricular *Inter ventricular septum end diastolic thickness*	cm/cm
Grosimea telesistolică a septului intraventricular *Inter ventricular septum end systolic thickness*	cm/cm
Grosimea telediastolică a peretelui posterior a ventricolului stîng *Lett ventricular free wall end diastolic thickness*	cm/cm
Grosimea telesistolică a peretelui posterior a ventricolului stîng *Lett ventricular free wall end sistolic thickness*	cm/cm
Fracția de ejecție *Ejection fraction*	%
Comentarii (de indicat): *Comements(specity):*	

Investigarea			Investigatorul	Pacientul Nr.				N. P. P			Vizita			Data					

Ttatamentul concomitent/ *Concomitant medication*						
De notat toate medicamentele utilizate, inclusiv şi cele eliberate fără recetă *Record all concomitant medication, including self-madications.*						
A utilizat oare pacientul concomitent alte medicamente? *Did the pacient receive concomitant medication?* 1-Nu/*No* 2- Da/*Yes*						
Medicamente (de indicat denumirile generice, cu excepția preparatelor combinate) *Medication (liat generic unless combination)*	Data începerii *Start date*	Data suspendării *Stop date*	Doza totală p/u 24 ore *Total daily dose*		Modul de administrare *Route*	Indicații *Indication*
			Doza *Dose*	Unități *Units*		

Indicați codul respectiv a modului de administrare din lista din dreapta:
Please enter the appropriate code from the list to the right for the route of administration

1-intern/PO	6-local/TOPICAL
2-intravenos/IV	7-intranazal/INTRANAZAL
3-subcutan/SUBQ	8-rectal/RECTAL
4-sublingual/SL	9-inhalator/ORAL INHALATION
5-intramuscular/IM	10-intracoronarian/INTRACORONARY

Randomizarea/ Randomization	
Randomizarea, numărul *Randomization number*	Data randomizării *Date of randomization*
Data administrării primei doze *Date of first dose*	

SMED	**Indicarea dozei preparatului investigat la vizită/ *Dosage study meication prescribed this visit***	
Numărul flacoanelor eliberate /*Number of bottles dispensed :* Notați data începutului administrării preparatului în rubrica "Doza preparatului investigat" pentru următoarea vizită la clinică. *Record start date of dosing on dosing record at the next clinic visit.*		
Numărul flacoanelor *Bottle number*	Dozarea/*Dosage* Doza la o priză(numărul de capsule/comprimate) *Unit dose (number of capsules/tablets)*	Numărul de prize pe zi *Frequency per day*
	1 2	2
	1 2	2
Completați formularul de înregistrare a etichetelor preparatelor investigate, rezultatele determinării protrombinei (dacă e necesar). *Complete study drug tabel record from and protrombin time assay from (if necessary).*		

Examenul curent/*Interim assessment*

Data examinării *Date of examination*	Înălțimea cm *Height cm*	Greutatea kg *Weight kg*

Frecvența respirației/min *Respirations/min*	Frecvența contracțiilor cardiace (în min). *Heart rate (bqm)*	Tensiunea arterială în poziție culcată (mm/Hg) Blood pressure (mm/Hg) supine	Tensiunea arterială în ortostatism(mm/Hg) *Blood pressure (mm/Hg) standing*

Au fost oare schimbări după ultima vizită ? 1-Nu/*No* 2-Da/*Yes*
Has there been any change since the last visit?

Dacă "Da" indicați aceste schimbări mai jos. Dacă au apărut simptoame noi sau dacă au progresat modificările patologice existente ele trebuie deasemenea menționate pe pagina"Efecte nedorite".
If Yes, please specify change(s) below. If there are new findings or if previousty noted ab*normalities have worsened, these must also be recorded on the Adverse Event page*

A avut oare pacientul reacții adverse sau maladii intercurente după ultima vizită?
D*id patient experience adverse reactions or intercurrent illness since last visit?*

1-Nu/*No* 2-Da/*Yes*

Dacă "Da", completați formularul pentru "Efecte nedorite".
If Yes,complete Adverse Experience from.

S-a constatat oare la pacient o oarecare altă formă de aritmie ?
Did patient have any Arrythmic Event ?

1-Nu/*No* 2-Da/*Yes*

Dacă "Da", completați darea de seamă privind dereglările la ritm ?
If Yes,complete Proarrhythvia repor t?

S-a restabilit oare la pacient ritmul sinusal normal?
Is patient in normal sinus rhythm (circle) ?

1-Nu/*No* 2-Da/*Yes*

Mai continuă pacientul să participe la investigare?
Is patient continuing in the study?

1-Nu/*No* 2-Da/*Yes*

Dacă "Nu", completați formularul pentru examenul definitiv.
If NO, complete Final Status from.

Investigarea	Investigatorul	Pacientul Nr.	N. P. P	Vizita	Data

SMED	***Administrarea preparatului cercetat după vizita precedentă*** ***Dosing of study medication since last visit***			
Numarul flaconului *Bottle number*	Data inceperii administrării *Start date*	Data suspendării administrării *Stop date*	Dozarea/Dosage	
			Doza la o priză *Unit dose*	Numărul de prize în zi *Frequency per day*
		▪ continuă/*ongoing*	1 2	2
		▪ continuă/*ongoing*	1 2	2
		▪ continuă/*ongoing*	1 2	2
		▪ continuă/*ongoing*	1 2	2
		▪ continuă/*ongoing*	1 2	2
		▪ continuă/*ongoing*	1 2	2
Doza a fost utilizată conform prescrierii/*Was dose taken as prescribed?* 1-Nu/*No* 2-Da/*Yes* Dacă "Nu" comentați: *If No, please comment:*				
A primit oare pacientul tratament concomitent? *Did the patient receive any concomitant medication?* 1-Nu/*No* 2-Da/*Yes* Dacă "Da", completați formularul terapiei concomitente. *Complete concomitant medications from.*				

SMED	**Indicarea dozei preparatului cercetat la vizită** ***Dosage study medication prescribed this visit.***	
Numărul flacoanelor eliberate/*Number of bottles dispensed*: Notați data începerii administrării preparatului în rubrica "Doza preparatului investigat" pentru următoarea vizită la clinică. *Record start date of dosing on dosing record at the next clinic visit.*		
Numarul flaconului *Bottle number*	Dozarea/*Dosage*	
	Doza la o priză *Unit dose*	Numărul de prize în zi *Frequency per day*
	1 2	2
	1 2	2
Completați formularul de înregistrare a etichetelor preparatelor investigate,rezultatele determinării protrombinei (dacă e necesar). *Complete study drug tabel from and ptotrombin time assay from (if nacassary).*		

Investigarea	Investigatorul	Pacientul Nr.	N. P. P	Vizita	Data

FINSTAT	**Suspendarea investigării (Examenul definitiv al pacientului)** ***Discontinuation from (patient final status)***
Data finalizării /suspendării investigației *Date of study completion/discontinuation* *Ziua/Da Luna/Mo Anul/Yr* Timpul administrării ultimei doze (pe parcursul a 24 ore). *Time of last dose (24 hour clock).* Ziua/*Da* Luna/*Mo* Anul/*Yr*	Data administrării ultimei doze *Date of last dose:* Ziua/*Da* Luna/*Mo* Anul/*Yr* Doza totală pentru 24 ore (inclusiv unitățile): Total daily dose (include units). Ziua/*Da* Luna/*Mo* Anul/*Yr*

Indicați cauza încheerii investigației, încadrînd în cerc numărul rîndului respectiv de mai jos (de încercuit numai o cifră).
Indicate the reason for discontinuation by circling the number in front of the appropriate response below (circle only one).

0- Finisarea studiului conform procesului verbal
Completed study as per protocol.

1- Ineficacitate/*Ineffective:*
   a) lipsa efectului
      no effect
   b) manifestarea efectului la început,cu pierderea ulterioară a eficacității.
      apparent early effect with later loss of effect
   c) eficacitate parțială, insuficientă pentru continuarea tratamentului
      partially effective, not felt adequate for continuing treatment.
2. Efecte nedorite (completați formularul pentru "efecte nedorite").
   Adverse experience (complete adverse experience form).
3. O maladie nouă sau intervenție chirurgicală (descrieți în comentarii mai jos, completați darea de seamă despre "Efecte nedorite").
   Intercurrent iliness or surgery (describe in comments section below, complete adverse experience form).
4. Dispariția stării penrtu tratamentul căreia a fost indicat preparatul (descrieți în comentarii de mai jos).
   Resolution of state for whilch drug gliven (describe in the section below).
5. Contraindicație nouă la preparat cauzată de modificările evoluției maladiei etc (enumerați în comentarii de mai jos).
   New contraindication for medication caused by change in disease etc(list in comments section below).
6. Cauze administrative (de exemplu,refuzul de a îndeplini întocmai procesul verbal).(Enumerați în comentarii de mai jos).
   Administrative reasons (e.q. failed or follow protocol). (List in comments section below).

7. Decesul pacientului (completați darea de seamă cu privire la deces. Informație suplimentară la formularul respectiv nu se cere).
   Patient death (complete death report form. No further details requlter on this form.)
8. Progresarea maladiei pe fundalul tratamentului (descrieți mai jos şi completați darea de seamă despre "Efecte nedorite").
   Worseining of disease belng treated (describe below and complete Adverse experience form).
9. Pacientul şi-a mutat locul de trai/ a părăsit investigarea din motive personale (descrieți în comentarii de mai jos).
   Patient moved/decided to withdraw from study for personal reasons (describe în comments section below).
10. A fost început un tratament de alternativă
    Alternate drug or treatment initeated.
11. Aritmia (completați formularul dării de seamă privind dereglările de ritm).
    Proarrhythmia (complete proarrhythmia' report form).
12. Alte cauze (precizați)
    Other (specify).

Ceea ce urmează se completează doar în cazul întreruperii precoce a investigării
The fillowing is to be filled out only if patient discontinues prematurely.

Investigarea s-a întrerupt din inițiativa :
Was discontinuation initiated by:

1-Pacientului	2-Investigatorului	3-Ambilor	4-Altceva
Patient	*Investigatior*	*Both*	*Other*

Doza totală în 24 ore, care a cauzat întreruperea investigației (inclusiv unitățile)
Total dally dose prompting discontinuation (include units).

Unitățile /*Units*.....

Comentarii/*Comments:*_____

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

ORDIN

Nr. **75** din **17.03.1999**

Cu privire la supravegherea
şi farmacovigilența medicamentelor
în Republica Moldova

În conformitate cu prevederile Legilor "Cu privire la activitatea farmaceutică"(nr. 1456-XII din 25.05.93), "Cu privire la modificarea şi completarea Legii cu privire la activitatea farmaceutică" (1460-XIII din 28.01.98), "Cu privire la medicamente" (nr.1409 XIII din 17.12.97) şi în scopul organizării procesului de supraveghere a medicamentelor înregistrate în Republica Moldova

A P R OB :

1. Fişa-comunicare a reacțiilor adverse a medicamentelor (anexa 1).

O R D O N :

1. A obliga instituțiile medico-sanitare, medicii şi farmaciştii din alte instituții indiferent de forma de proprietate de a înregistra reacțiile adverse ale medicamentelor depistate la utilizarea lor şi comunicarea obligatorie imediată despre ele în laboratorul "Expertiza preclinică, clinică şi supravegherea medicamentelor" a Institutului Național de Farmacie.

2. Directorilor organelor ocrotirii sănătății:
   2.1 .să desemneze instituțiile sau subdiviziunile medico-sanitare responsabile pentru problema supravegherii şi farmacovigilenței medicamentelor;
   2.2. să formeze în spitalele județene şi municipale "Nuclee de farmacovigilență";
   2.3. să desemneze persoanele responsabile din spitalele municipale şi orăşeneşti, secții şi ambulatoare sanitare rurale pentru problema supravegherii şi farmacovigilenței medicamentelor;

2.4. să asigure controlul prezentării la timp a informației despre reacțiile adverse a medicamentelor depistate la utilizarea lor;

SE STABILEŞTE CĂ :

1. Laboratorul "Expertiza preclinică, clinică şi supravegherea medicamentelor" va organiza activitatea sa în comun cu centrele naționale de examinare a reacțiilor adverse a medicamentelor din țările CSI şi "Fondul mondial al medicamentelor eficiente şi inofensive", cu programul OMS "International Drug Monitoring".

2. Laboratorul "Expertiza preclinică, clinică şi supravegherea medicamentelor" în baza studiului comunicărilor din rețeaua națională de supraveghere şi analizei publicațiilor de peste hotare, referitor la reacțiile adverse a medicamentelor va:

2.1 publica în revistele de specialitate materialele respective pe măsura acumulării lor;

2.2. efectua prin diverse modalități (radiou, televiziune, seminare, conferințe, lecții etc.) propagarea cunoştințelor şi problemelor actuale referitoare la inofensivitatea medicamentelor;

3. Comisia Medicamentului a Institutului Național de Farmacie va examina sistematic materialele prezentate de către laboratorul "Expertiza preclinică, clinică şi supravegherea medicamentelor" şi va lua hotărârile necesare pentru a combate şi preveni reacțiile adverse a medicamentelor (prin recomandări de modificare a regulilor de administrare a medicamentelor, modificarea şi completarea instrucțiunilor pentru administrare a medicamentelor, limitarea utilizării lor, excluderea medicamentului din Nomenclatorul de Stat).

4. Comunicările prezentate de instituțiile medico-sanitare vor fi monitorizate de către laboratorul "Expertiza preclinică, clinică şi supravegherea medicamentelor". În baza lor se vor elabora anumite măsuri de corecție, înlăturare şi prevenire a reacțiilor adverse ale medicamentelor. De 2 ori în an laboratorul "Expertiza preclinică, clinică şi supravegherea medicamentelor" va elabora şi edita îndrumări informaționale cu examinarea reacțiilor adverse a medicamentelor înregistrate, iar pentru complicațiile grave depistate, va elabora îndrumări informaționale speciale cu descrierea acestor cazuri, indicând măsurile posibile de profilaxie şi tratare a lor.

5. Controlul pentru îndeplinirea prevederilor prezentului ordin i se atribuie viceministrului D-lui Vladimir Hotineanu.

Ministru E.GLADUN

Anexa nr.1
la Ordinul MSRM
Nr.75 din 17.03.1999

FIŞA-COMUNICARE DESPRE REACŢIILE ADVERSE ALE MEDICAMENTELOR (1)

1.1 Unitatea sanitară.....
.....
1.2 Serviciul.....
1.3 Medicul(2) .....

2.1 Pacientul .....
(numele şi prenumele)
.....
(domiciliul)
2.2 Data naşterii.....
2.3 Sexul (3).....
2.4. Greutatea (kg) .....
2.5. Înălţimea (cm)..... .....
2.6. Condiţii fiziologice(4).....
.....
2.7. Diagnosticul de bază (5).....
.....
.....
2.8. Numărul total al sarcinilor.....
2.9. Numărul născuţilor vii.....
2.10. Nr.foii de observaţie.....
sau al fişei de consultaţie.....
2.11. Alte date din anamneză (boli, alergie, deprinderi dăunătoare)..... .....
.....
....
.....
.....
.....

3.1 Medicamentul (suspectat) (6) .....
3.2. Forma farmaceutică (7) .....
3.3. Calea de administrare.....
3.4. Regimul de dozaj:
- o dată .....
- în 24 ore.....
- frecvenţa administrării.....
3.5. Indicaţiile pentru administrarea medicamentului.....
.....
.....
3.6. Data începutului şi sfârşitului administrării(data, luna, anul) .....
3.7. Asocieri de medicamente (care, în ce doze şi cât timp) (8) .....
.....
.....
.....
.....
.....
3.8. Alte tratamente concomitente (9).....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

REACȚIA ADVERSĂ

4.1. Data apariției reacției (data, luna, anul).....

4.2. Localizarea reacției[10] .....

4.3. Descrierea și diagnosticul reacției adverse [11] .....

.....

.....

.....

.4.4. Tratamente anterioare cu același medicament (cât și când).....

.....

4.5. S-a mai produs RA la acest medicament sau alt medicament cu structură asemănătoare?.....

.....

4.6. Subiectul a prezentat reacții identice sau diferite la alte medicamente, care ? .....

.....

.....

4.7. Cercetări de laborator (în legătură cu reacția).....

.....

.....

4.8. Evoluția reacției[12] .....

4.9. Finalizarea reacției adverse [13] .....

4.10. Alte observații .....

.....

Suspendarea medicamentului a fost urmată de dispariția RA (da, nu).....

S-au determinat RA repetate la repetarea administrării m-lui (da, nu).....

4.11. Măsurile de corecție a RA:.....

.....

Data.....

Întocmit de medicul.....

5.1. Validarea de către:

Șeful secției..... .....

Medicul.....

Data.....

Notă: Se va sublinia răspunsul necesar. Fișa-comunicare se adresează laboratorului "Expertiza preclinică, clinică și supravegherea medicamentelor". Adresa: or. Chișinău, str. Testemițanu 27, Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică, tel: 73-38-05, 73-87-86; E-mail: pharmadv@mednet.md

(1) Numai pentru substanța - medicament în doze terapeutice (se exclud substanțele toxice, alimentele alterate etc.).

(2) Care a făcut observația.

(3) M sau F.

(4) Gravidă, perioada menstruală (sau premenstruală), menopauză (de câți ani)

(5) Starea patologică tratată sau motivarea pentru care a fost administrat medicamentul (Ex: insuficiență cardiacă, bronșită cronică, emfizem pulmonar, diabet zaharat etc.).

(6) Denumirea de pe ambalaj, firma, seria, data fabricării și expirării (în măsura cunoașterii).

(7) Aerosoli, capsule, picături, comprimate, granule, perfuzie, inhalație, injecție (s/c, i/m, i/v), pomadă, supozitoare, comprimate-retard, loțiune, pudră pentru uz extern, colir etc.

(8) Se vor enumera toate asocierile făcute.

(9) Tratamentul cu raze X, cu izotopi radioactivi (care), transfuzie, regim la pat, puncție lombară, intervenție chirurgicală, fizioterapie, regim dietetic, psihoterapie.

(10) De exemplu: cutanată, respiratorie, renală, psihică, hepatică, gastro-intestinală, hematologică, cardiovasculară, neurologică, endocrină, generalizată, diverse alte localizări (cu specificarea lor).

(11) Orice simptom sau stare presupusă a fi o reacție adversă la unul din medicamentele administrate (tabloul clinic, debut, gravitate etc.)

(12) Caracterul finalizării RA:

A- vindecare fără urmări
B- vindecare cu urmări
C- fără schimbări
D- decesul în urma administrării medicamentului
E- decesul, posibil, e cauzat de medicament
F- cauza decesului nu este clară

(13) Suspendarea medicamentului, reducerea dozelor, tratamentul medicamentos și ce medicamente au fost folosite, fără corecție, suspendarea medicamentelor asociate și anume care.

STIMAȚI COLEGI!

În cadrul Institutului Național de Farmacie a Ministerului Sănătății funcționează Centrul evaluare clinică şi farmacovigilență.

Centrul este organizat cu scopul de a depista, analiza şi monitoriza informația referitor la complicațiile (reacțiile adverse) terapiei medicamentoase, precum şi de a elabora măsuri de combatere şi prevenire a acestora.

Funcțiile de bază ale centrului sunt:

1. Identificarea şi evidența reacțiilor adverse
2. Monitorizarea informației referitor la reacțiile adverse ale medicamentelor indigene şi de import, inclusiv monitorizarea conform publicațiilor OMS şi țărilor CSI;
3. Prezentarea la Ministerul Sănătății a informației monitorizate destre reacțiile adverse ale medicamentelor, pentru a fi luate măsuri operative de modificare a instrucțiunilor de utilizare a medicamentelor, interzicerea folosirii lor în practica medicală prin excluderea din Nomenclatorul de Stat;
4. Efectuarea măsurilor de propagare a informației despre inofensivitatea medicamentelor şi referitor la problema reacțiilor adverse ale medicamentelor prin editarea materialelor şi petrecerea seminarelor cu medicii şi farmaciştii din republică, precum şi prin intermediul unui ciclu de instruiri şi informații la radiou şi televiziune.

Laboratorul de supraveghere a medicamentelor se adresează către Dumneavoastră cu propunerea de colaborare referitor la depistarea şi comunicarea cazurilor de apariție a efectelor adverse ale preparatelor medicamentoase. Participarea Dumneavoastră activă în acest lucru va permite să avem o imagine veridică despre toleranța preparatelor medicamentoase, să micşorăm sau preîntâmpinăm riscul tratamentului medicamentos.

Informația despre cazurile de efecte adverse, ieşite din cadrul efectelor terapeutice presupuse, rugăm să o comunicați la următoarea destinație:

Adresa: 2025, or. Chişinău, str. Testemițanu 27
Catedrei Farmacologie şi Farmaclogie clinică

E-mail: pharmadv@mednet.md

Tel. 73 87 86; 73 38 05.
Fax: 73 38 05